

Travail du Laboratoire de Microbiologie de la Faculté de médecine

Vaccination antidiphtérique

Essai d'immunisation
en un temps
à l'aide
d'anatoxine activée par l'hydrate d'alumine
(Vaccin de Sordelli)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 9 JUILLET 1937

PAR

MADELEINE HATOUX-ANSTETT

née à Brioude (Haute-Loire), le 4 septembre 1895.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. M. LISBONNE, Professeur. *Président.*
Et. LEENHARDT, prof.
G. BOUDET, prof.
J. VIDAL, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du Laboratoire de Microbiologie de la Faculté de médecine

Vaccination antidiphtérique

Essai d'immunisation

en un temps

à l'aide

d'anatoxine activée par l'hydrate d'alumine

(Vaccin de Sordelli)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 9 JUILLET 1937

PAR

MADELEINE HATOUX-ANSTETT

née à Brioude (Haute-Loire), le 4 septembre 1895.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

{	MM. M. LISBONNE, Professeur. <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
	Et. LEENHARDT, prof.		
	G. BOUDET, prof.		
	J. VIDAL, agrégé.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1937

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie.....	L. HEDON.
Chimie biologique et médicale.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique.....	GRYNFELT.
Microbiologie.....	LISBONNE,
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOSC.
Thérapeutique et Matière médicale.....	BOUDET.
Hydrologie thérapeutique et climatalogie.....	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	GAUSSEL.
Pathologie médic. et clin. propédeutique.....	GIRAUD.
Clinique médicale.....	VIRES. asses.
Clinique chirurgicale.....	RIMBAUD.
Clinique obstétricale.....	MASSABUAU.
Clinique des maladies ment. et nerv.....	RICHE.
Clinique des malad. des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	P. DELMAS.
Clinique de dermatosyphiligraphie.....	EUZIERE, <i>doyen</i>
Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	LEENHARDT.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	MARGAROT.
Clinique gynécologique.....	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique.....	JEANBRAU.
Clinique d'oto rhino-laryngologie.....	LAPEYRE.
Matière médicale (<i>ch. de c.</i>).....	VILLARD.
Radiologie.....	TERRACOL.
Anatomie (<i>Ch. de c.</i>).....	CABANNES.
Histologie (<i>Ch. de c.</i>).....	LAMARQUE.
	LAUX.
	GRANEL.

Honorariat

RODET, TÉDENAT, VALLOIS, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS et GALAVIELLE.

Chargés de Cours complémentaires

Pathologie expérimentale.....	MM. PAGES.
Pathologie externe.....	AIMES.
Médecine opératoire.....	SOUBEIRAN ag. libre.
Accouchements.....	COLL de CARRERA.
Clinique phthisiologique.....	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale.....	BAUMEL.
Clinique des maladies contagieuses.....	JANBON.
Stomatologie.....	D ^r WATON.

Agrégés en Exercice

Médecine ...	{	MM. BOULET.	Chirurgie....	AIMES.
		PAGES.		MOURGUE-MOLINES
		JANBON.		GUIBAL.
		BAUMEL.	Obstétrique..	ROUX.
		VIDAL.	Bactériologie.	COLL DE CARRERA
		P. RIMBAUD.	Ophtalmolog.	CARRERE.
				DEJEAN.

Examineurs de la Thèse

MM. LISBONNE, <i>profess.-président.</i>	MM. G. BOUDET, <i>professeur.</i>
Et. LEENHARDT, <i>professeur.</i>	J. VIDAL, <i>agréé.</i>

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA MÈRE, A MON PÈRE

A MON PETIT BERNARD

A MON MARI



AUX MÉMOIRES QUI ME SONT CHÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MARCEL LISBONNE,

Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine.
chef de service à l'Institut Pasteur (1932-1935)

En témoignage de reconnaissant attachement.

A MON JURY DE THÈSE :

M. LE PROFESSEUR ETIENNE LEENHARDT

M. LE PROFESSEUR GABRIEL BOUDET

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. VIDAL

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

AVANT-PROPOS

Très lointain est le premier jour de mes études médicales : le cours en a été souvent, longtemps interrompu, mais les dernières années ont effacé toutes les heures d'incertitude.

M. le doyen Euzière a bien voulu m'accueillir, avec une affabilité que je ne saurais oublier, dans cette Faculté à laquelle je suis fier de devoir le meilleur de ma formation médicale. J'ai plaisir à l'en remercier ici très vivement.

Mon Maître le plus proche, M. le professeur Marcel Lisbonne, m'a révélé tout l'intérêt de l'immunologie et m'a témoigné une sollicitude de chaque jour qui m'a infiniment touchée. En me recevant dans son laboratoire, en inspirant et en guidant ce modeste travail, il en a été l'artisan le plus direct. Je voudrais qu'il sente, à travers ces remerciements officiels, toute la sincérité de ma profonde gratitude.

De leur côté, M. le professeur Leenhardt et M. le professeur Boudet ont bien voulu s'intéresser à mon travail et le faciliter en élargissant mon champ d'expérience. Dans les services qu'ils dirigent, j'ai toujours trouvé l'enseignement le plus attachant et l'accueil le plus encourageant. Je veux les en remercier, en même temps que de l'honneur qu'ils me font en acceptant de m'argumenter.

A maintes reprises, M. le professeur agrégé J. Vidal m'a prodigué son temps et ses conseils avec une bonne grâce

qui me fut très précieuse. Son enseignement m'a été une satisfaction intellectuelle sans mélange.

M. G. Ramon, sous-directeur de l'Institut Pasteur, nous a communiqué, avec une extrême obligeance, des documents inédits du plus grand intérêt ; qu'il veuille bien agréer nos remerciements.

Je garde une pensée particulièrement reconnaissante à M. le professeur agrégé Aimes, pour tout ce que je dois à son dévouement, à ses hautes qualités, et à M. le docteur Harant, qui fut mon premier Maître montpelliérain, patient et amical.

Au talent de traducteur de M. J. Catel, je dois d'avoir pu utiliser des ouvrages étrangers qui ont éclairé et guidé ce travail.

J'ai été sensible, aussi, à l'hospitalité que m'ont fort aimablement consentie mon Maître, M. le professeur Paul Delmas, à la Maternité ; M^{lle} le docteur Sentis, MM. les docteurs Boucomont, Desfour et Gueit, qui voulurent bien me confier les vaccinations antidiphthériques de leurs services.

A tous ceux qui, de façon proche ou plus lointaine, m'ont apporté leur aide, j'adresse ici un souvenir reconnaissant.

INTRODUCTION

Au cours d'un voyage qu'il fit en Europe, pendant l'automne 1936, M. le professeur SORDELLI, de Buenos-Ayres, eut l'occasion de s'entretenir avec M. le professeur LISBONNE de ses dernières recherches sur la vaccination antidiphtérique. Il lui fit connaître les résultats qu'il obtenait, en Argentine, par sa méthode de vaccination « en un temps », au moyen d'une anatoxine concentrée, purifiée et activée par l'hydrate d'alumine. Il lui proposa de lui confier un lot de ce vaccin pour lui permettre d'en faire un essai à Montpellier et d'apprécier, en toute indépendance, sa valeur immunisante, son innocuité et la simplification qui résultait de son emploi.

Nous ne saurions trop remercier M. le professeur LISBONNE d'avoir bien voulu nous confier cette expérience, sous sa direction attentive et son contrôle de chaque jour.

Il nous est agréable d'exprimer également notre gratitude à M. le professeur SORDELLI, qui a rendu possible notre tentative en envoyant à M. le professeur LISBONNE 500 ampoules de son vaccin.

Ce travail inaugural est donc strictement consacré à la vaccination antidiphtérique en un temps par les anatoxines activées et, plus particulièrement, à l'exposé de nos recherches personnelles sur la vaccination antidiphtérique pratiquée avec le vaccin de SORDELLI.

Notre sujet étant ainsi limité, on ne s'étonnera pas de ne trouver dans cette étude que le rappel de la littérature

qui s'y rapporte directement. Malgré l'immense intérêt doctrinal et pratique qu'elles présentent, nous avons systématiquement laissé de côté l'ensemble des notions antérieurement acquises sur la vaccination antidiphtérique réalisée avec l'anatoxine et la méthode classique de RAMON.

La première partie de notre travail exposera les recherches faites, en France et surtout à l'étranger, pour simplifier cette méthode par la concentration et la purification de l'anatoxine et l'augmentation de son pouvoir réactogène. Ces travaux ont permis à nombre d'auteurs d'obtenir une préparation conférant l'immunité après une seule injection. Nous indiquerons les recherches de chacun d'eux et les résultats obtenus en donnant toutes les précisions publiées sur les réactions, le taux d'immunité et la durée de l'immunisation. Dans toute la mesure possible, nous avons utilisé les travaux originaux des divers auteurs. Lorsque nous n'avons pu les consulter, nous avons tiré partie des renseignements qui nous parvenaient de seconde main.

Nous ferons connaître ensuite notre essai personnel d'immunisation par dose unique, à l'aide du vaccin de SORDELLI.

Enfin, après avoir indiqué les résultats de notre expérience, nous les interpréterons et nous examinerons s'ils apportent une réponse aux objections sévères qu'a pu soulever la méthode de vaccination en un temps.

PREMIÈRE PARTIE

LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE EN UN TEMPS

HISTORIQUE

La vaccination antidiphtérique, chacun le sait, se pratique aujourd'hui suivant les règles édictées par G. RAMON : utilisation d'une anatoxine à haut pouvoir antigène (30 Lf) en deux injections faites à trois semaines d'intervalle.

De multiples publications, que nous croyons inutile de citer ici, ont montré que cette méthode conférait l'immunité à 94-96 pour 100 des sujets vaccinés. Entre toutes les appréciations portées sur elle, nous retiendrons seulement la conclusion formulée par ZINGHER au terme des essais de prophylaxie antidiphtérique entrepris par W. PARK et lui-même en 1925 : « L'anatoxine est une préparation idéale contre la diphtérie... an ideal preparation for active immunisation against diphteria (1) ».

Mais les nécessités même de la prophylaxie devaient orienter naturellement les recherches vers une simplification de la technique initiale. Et la simplification désirable — en supposant qu'on pût la réaliser — était la réduction du nombre des injections, « la vaccination en un temps ».

(1) ABRAHAM ZINGHER. *Proceeding Soc. for Experimental biology and medicine*, 20 mai 1925, p. 462.

Quelques progrès qu'ait accomplis, depuis ses débuts, la technique de RAMON, une difficulté — non pas insurmontable, assurément, mais réelle — contrarie encore, dans certains cas, son application correcte : cet obstacle, c'est l'insuffisante discipline des sujets à immuniser. La nécessité d'une seconde injection aboutit à une proportion regrettable de vaccinations incorrectes. L'entreprise commencée n'est pas toujours menée jusqu'à son terme. Il suffit, pour en être convaincu, d'avoir organisé soi-même des séries de vaccinations. Tout est simple et facile quand les sujets sont pris dans le filet d'une discipline serrée. Tels sont les enfants des orphelinats, des centres d'élevage, des dispensaires, des préventoria, des formations scolaires. Dans ces milieux, la vaccination par l'anatoxine de RAMON se poursuit logiquement et complètement.

Il en va tout autrement dès qu'intervient la liberté individuelle. On doit compter avec la négligence, l'incompréhension, la crainte instinctive des réactions. Pour peu que la première injection soit suivie d'un malaise, on a tôt fait de renoncer aux suivantes. SCHMIDT et JENSEN estiment à 20 pour 100 le taux des vaccinations incorrectes. SORDELLI rapporte qu'en Argentine, sur 103.000 enfants soumis à la vaccination en plusieurs temps, 86.000 seulement ont reçu toutes les injections. RAMON relevait, il y a quelques années, 10 à 15 pour 100 d'enfants ne revenant pas pour la deuxième injection, 20 à 35 pour 100 qui se dérobent à la troisième. Ce sont ces pseudo-vaccinés qui diminuent sensiblement, du point de vue prophylactique, l'efficacité de la vaccination antidiptérique et qui, trop souvent, valent à la méthode des critiques imméritées.

Il était donc normal qu'on recherchât un procédé qui, tout en maintenant, chez les vaccinés, un degré d'immunité élevé, présentât des facilités d'application pratique et permît d'atteindre un plus grand nombre de sujets.

Les découvertes de RAMON, relatives à l'obtention régulière de toxines puissantes et à l'accroissement de leurs propriétés immunisantes, ont, seules, permis de s'acheminer vers un mode de vaccination simplifié. Après la réduction du nombre des injections, plusieurs immunologistes ont entrevu la possibilité de la vaccination en un temps, en ont recherché la réalisation et la pratique courante.

Ce sont leurs travaux que nous nous proposons de rappeler, en considérant tour à tour les diverses préparations et leur mode d'action sur l'organisme, les réactions qu'elles déterminent, leur efficacité immédiate et lointaine. Nous espérons, en résumant et en groupant ainsi des données éparses, présenter un tableau d'ensemble de la vaccination en un temps, telle qu'elle est appliquée actuellement dans divers pays.

Concentration des toxines. — Accroissement du pouvoir réactogène. — L'immunité conférée par l'anatoxine est, comme l'a montré RAMON, fonction de la valeur antigénique de la préparation injectée.

Pour doter la vaccination humaine de son maximum d'efficacité, il fallut nécessairement disposer de toxines extrêmement actives. A cet effet, divers expérimentateurs — RAMON et ses collaborateurs, LOISEAU, LAFAILLE, etc... — ont entrepris de nombreuses recherches que nous n'avons pas à rapporter ici. D'immenses progrès ont été faits dans cette voie depuis le jour où Roux et YERSIN découvraient et préparaient les premières toxines, alors seulement actives à $1/50^e$ et $1/100^e$ de cm^3 . Aujourd'hui, il est facile d'obtenir des bouillons diphtériques qui tuent le cobaye en moins de quatre jours aux doses de $0\ cm^3\ 001-0\ cm^3\ 0005$. Parallèlement à l'accroissement de leur valeur antitoxique, ces toxines accusent une augmentation considérable de leur valeur antigène, mesurée par la réaction de flocculation de

RAMON. On a obtenu de telles préparations (RAMON) en substituant, au classique bouillon Martin, un bouillon additionné de glycose et d'acétate de sodium, ce dernier ayant pour effet de « tamponner » les variations d'acidité dues au développement du bacille de LOEFFLER.

Grâce à cette technique, on obtient couramment des anatoxines titrant plus de trente unités antigéniques alors que les premiers essais de RAMON avaient été exécutés avec des anatoxines de valeur très inférieure (10 à 12 unités par cm^3).

La valeur antigénique de la toxine n'est pas tout. Une autre propriété entre en jeu, que l'on pourrait appeler sa valeur « réactogène ». La découverte en est encore due à G. RAMON.

Cette valeur « réactogène » est son aptitude à déterminer dans l'organisme une sécrétion abondante d'anticorps — en l'espèce, d'antitoxines.

On avait remarqué, dans les instituts qui préparent le sérum antidiphthérique, que les chevaux porteurs d'un abcès au lieu d'injection de la toxine donnent un sérum beaucoup plus riche en antitoxine.

Partant de cette observation, G. RAMON a systématiquement cherché à produire des abcès aseptiques au cours de l'immunisation des chevaux en incorporant à la toxine injectée une substance irritante et lentement résorbable, telle que l'aleurone ou le tapioca.

Il est probable que le foyer inflammatoire ainsi créé, en ralentissant la vitesse de résorption de l'antigène, rend l'organisme plus apte à réagir à son action et à élaborer les anticorps spécifiques.

Plus tard, RAMON a substitué au tapioca, trop irritant, un précipité de phosphate de Ca — obtenu facilement en ajoutant une solution stérile de CaCl_2 à l'anatoxine, au moment de l'injection. Le phosphate colloïdal qui prend

naissance passe facilement au travers des aiguilles. Il est, en outre, parfaitement toléré.

Ainsi, une même anatoxine, suivant qu'elle est utilisée pure ou qu'elle est additionnée de phosphate de Ca, suscite dans l'organisme une réaction différente en intensité. Dans le second cas, elle provoque une réaction plus puissante, témoignant d'un pouvoir réactogène infiniment plus accusé.

On trouvera (tableau I, p. 18) des chiffres inédits que le service de sérothérapie de l'Institut Bouisson-Bertrand a bien voulu nous communiquer.

Comme on le voit, à partir du moment où la technique de RAMON a été adoptée, le nombre des unités antitoxiques dans le sang des chevaux soumis à l'immunisation s'est rapidement élevé : il a triplé et même quadruplé, pour atteindre un taux constant de 1.000 à 1.200 unités, qui n'était qu'exceptionnellement observé avant cette modification de l'antigène.

Il était naturel de transposer cette technique d'immunisation des chevaux dans le domaine de la vaccination humaine. C'est ce qu'ont fait, les premiers, RAMON et NÉLIS. Leurs essais indiquèrent un pourcentage d'immunisés important : 98 pour 100 au lieu de 92 pour 100 obtenus avec l'anatoxine pure. La méthode n'en fut pas moins abandonnée en raison des fortes réactions qu'elle entraînait, les auteurs craignant de déconsidérer, à ses débuts, la vaccination antidiphtérique. Aussi bien, la vaccination en deux ou trois temps ne réclame pas l'adjonction de ces substances réactogènes.

Par contre, les expérimentateurs qui se sont efforcés de simplifier la vaccination en la ramenant à l'injection d'une seule dose d'anatoxine ont eu, naturellement, leur attention attirée par cet artifice qui permet à l'organisme

TABLEAU I. — Influence des substances adjuvantes sur la valeur du sérum antidiphthérique en unités antitoxiques.

CHEVAUX DE L'INSTITUT BOUSSON-BERTRAND						
ANTIGÈNE	DATES	TRISTAN	PARSIFAL	ANTINÉA	SALAMBO	RÉSÉDA
Anatoxine pure	nov. 1927	227	302	»	»	»
Anatoxine + tapioca	décem. 1928 sept. 1930 mars 1931	620 654 800	1033 960 960	»	»	»
Anatoxine + Ca C12 + tapioca	janv. 1932 juin 1932	808	1.013	»	»	»
Anatoxine + Ca C12	octob. 1934 janv. 1937 février 1937	1.375	1.000	1.200	1.000	1.100

d'élaborer une quantité considérable d'anticorps protecteurs.

Tout essai de vaccination en un temps suppose donc l'emploi d'une toxine antigène et réactogène à un haut degré.

Plusieurs méthodes (1) permettent de l'obtenir. Outre l'emploi, déjà mentionné, du Ca Cl_2 , nous signalerons brièvement des essais d'activation par Fe Cl_2 (FARAGO, 1935) et par le sulfate d'alumine (KOSSARIOFF et SEIDEL, 1932). Si leurs résultats ont prouvé l'intérêt de l'adjonction de ces substances, l'emploi de celles-ci n'en reste pas moins exceptionnel.

Les procédés les plus minutieusement étudiés sont : la précipitation par l'alun de potasse $\text{Al}_2\text{K}(\text{SO}_4)_4$ proposée par GLENNY et POPE et l'adsorption sur l'hydrate d'alumine $\text{Al}(\text{OH})_3$ indiquée par SCHMIDT et JENSEN

Les anatoxines traitées par cet agent chimique sont *purifiées* et *concentrées*. En effet, si l'on arrive, sans la dénaturer, à précipiter une anatoxine du bouillon où elle a pris naissance, et à la remettre ensuite en solution dans un nouvel excipient de faible volume, il est évident qu'on l'aura séparée de toute les impuretés qui l'accompagnent, en même temps qu'on l'aura fortement concentrée.

D'autre part, le précipité (alun-anatoxine) ou l'adsorbat (alumine-anatoxine) constitue une substance étrangère, insoluble, lentement résorbable, qui, comme le phosphate de chaux des premiers essais de RAMON, active chimiquement la propriété réactogène de la préparation.

(1) Nous laissons de côté les nombreuses méthodes qui ont été mises en œuvre depuis ROUX et YERSIN pour concentrer et purifier les toxines et les anatoxines (concentration : LOONIN et HANDELMANN ; ultrafiltration MAYZNER et SPARROW (1932), électrodialyse : GLENNY et WALPOLE (1915), traitement par les acides (SCHMIDT), acétone à froid, etc. . Les préparations ainsi obtenues n'ont servi qu'à des recherches purement scientifiques et doctrinales.

Anatoxine précipitée par l'alun de potasse.

GLENNY et ses collaborateurs, POPE, WADDIGTON, WALLACE (1926) se sont servis les premiers d'alun de potasse pour purifier l'anatoxine par précipitation. Le précipité formé contient tout le principe antigène de l'anatoxine. C'est là le point de départ des préparations actuellement utilisées dans divers pays pour la vaccination en un temps.

La grande valeur immunisante de cette toxine alunée est mise en lumière par les expériences de GLENNY et WADDIGTON. En voici un exemple :

On vaccine deux séries de cobayes, l'une avec de l'anatoxine non précipitée, l'autre avec de l'anatoxine activée par l'alun. On contrôle l'une de ces immunisations par la réaction de SCHICK, l'autre par le dosage de l'anatoxine dans le sérum des animaux.

1° *Contrôle par réaction de Schick.* — a) 38 cobayes reçoivent une injection de 1 cm³ d'anatoxine classique.

Sept semaines plus tard, 8 seulement de ces cobayes présentent une réaction de SCHICK négative.

b) 41 autres cobayes reçoivent 1 cm³ d'anatoxine précipitée par l'alun.

Deux semaines seulement après l'injection, 29 de ces animaux ont déjà une intradermo-réaction négative.

2° *Contrôle par dosage de l'antitoxine dans le sérum.* —

a) sur 53 cobayes ayant reçu 1 cm³ d'anatoxine ordinaire, une majorité, six semaines après la vaccination, possède un titre antitoxique variant de 0,02 à 0,5 unité.

b) Toujours six semaines après vaccination par 1 cm³ d'anatoxine alunée, sur 23 cobayes, 13 ont de 1 à 7 unités antitoxiques dans leur sérum.

LÉONARD et HOLM rapportent à leur tour une expérience

similaire (1932). Les cobayes d'un premier groupe reçoivent 1 cm³ d'anatoxine précipitée ; ceux d'un autre groupe reçoivent 1 cm³ d'anatoxine classique. La première série de cobayes acquiert une résistance à l'égard de 200, 300 Dlm de toxine. Ceux de la deuxième série se montrent relativement résistants à 10-20 Dlm.

Forts de leurs résultats, GLENNY et BARD, dès 1931, pouvaient écrire que « l'une des meilleures préparations pour l'immunisation contre la diphtérie est, sans contredit, l'anatoxine précipitée par l'alun ».

GLENNY poursuit avec LLEVELLYN-SMITH de nouvelles recherches : elles devaient servir de base à WELLS et HAVENS pour la préparation d'un vaccin qui s'est largement répandu depuis aux Etats-Unis. On obtient la précipitation complète de l'anatoxine par addition de 1 à 2,5 pour 100 d'alun ; le précipité lavé est repris par une solution saline. On réduit ainsi de 15 à 20 pour 100 la teneur en azote. La valeur antigène de ce vaccin est telle que l'injection de 1 Lf au cobaye le protège contre 5 Dlm et l'injection de 5 Lf contre 450 Dlm.

SAUNDERS insiste à son tour sur les avantages de l'anatoxine alunée et sur la rapidité d'immunisation, très précieuse en temps d'épidémie.

Dans les mains de GRAHAM et MURPHREE (1933), des cobayes traités par 1 cm³ d'anatoxine précipitée à 2 pour 100 résistent à 450 Dlm de toxine. Le titre antitoxique de leur sérum augmente dans les trois mois qui suivent l'injection.

BAKER et GILL (1931) précipitent l'anatoxine par 2 pour 100 d'alun : le précipité lavé et dilué dans une solution physiologique devient, à leur sens, un antigène très actif.

Dans le même temps, en Russie, en Hongrie, d'autres auteurs étudient l'anatoxine précipitée du point de vue expérimental et pratique.

MELNIK et PALANT, de l'Institut Metchnikoff, de Moscou, établissent (1933), comme KOSSARIOFF et SEIDEL, que des cobayes injectés avec 1 cm³ d'anatoxine précipitée résistent à 500-700 Dlm de toxine.

Les mêmes auteurs (1934) préparent une anatoxine à laquelle ils ajoutent 0,5 à 0,75 pour 100 d'alun de potasse en solution à 10 pour 100 stérilisée. La proportion par la suite s'élève à 1,5 pour 100. Cette minime quantité d'alun détermine un précipité floconneux qui, séparé de la partie fluide du mélange, est ensuite ramené à son volume initial par addition de sérum physiologique. 1 cm³ d'un tel antigène (15 Lf) rend le cobaye résistant à plus de 500 Dlm dès le dix-neuvième jour.

FARAGO (1935) utilisant le précipité d'anatoxine par l'alun à 3 pour 100 — remis en suspension dans l'eau salée à la concentration de 20 Lf par cm³ — constate qu'après une seule injection, les cobayes résistent, 6 mois plus tard, à 100, 300 et même 500 Dlm et qu'après 6 mois leur sérum contient encore 2 unités antitoxiques.

De même, dans les expériences de NEMSHILOVA et SHAROVSKAYA (Institut de microbiologie de Kazan, 1935) les cobayes immunisés avec une dose unique d'anatoxine alunée survivent à 1000 Dlm, 10 mois après l'injection. Au contraire, ceux qui ont reçu une dose égale d'anatoxine non précipitée succombent à 100 Dlm 1 mois plus tard.

De leur côté, ISABOLINSKY et YUDENITCH (1935) s'attachent à la détermination du pouvoir immunisant des anatoxines précipitées (anatoxine alunée à 2 pour 100). Après une injection de cet antigène, les cobayes deviennent résistants à l'égard de fortes doses de toxine diphtérique (200 — 700 Dlm) et leur sérum contient au moins 1 unité antitoxique par cm³. C'est à la fin du deuxième mois que l'immunité ainsi acquise atteint son maximum. Les témoins qui ont reçu 1 cm³ d'anatoxine brute titrant 30 Lf ne résistent pas à 30 Dlm, 2 mois après l'injection

Bientôt, au lieu de s'en tenir aux seuls cobayes, les expérimentateurs font leurs essais d'anatoxine sur des lapins et des marmottes sibériennes. Ils les trouvent résistants à plusieurs centaines de Dlm : résistance, qui atteint son maximum dans le troisième mois suivant l'injection.

SMIRNOFF et BROWN (1935) observent que ces marmottes traitées par 1 cm³ d'anatoxine alunée à 1,5 pour 100 résistent à 500 Dlm, tandis que trois injections d'anatoxine ordinaire ne les préservent pas contre 100 Dlm.

Telles sont les larges données expérimentales publiées dans ces dernières années : à quelques exceptions près, toutes attestent la haute valeur antigène de l'anatoxine précipitée par l'alun.

Dose optima d'alun. — Il est un point, cependant, qui mérite d'être précisé : l'accord n'est pas fait sur la dose optima d'alun qu'il convient d'ajouter à l'anatoxine pour élever au maximum sa valeur antigène, tout en lui conservant une innocuité absolue.

Nous verrons en effet, par la suite, que les réactions vaccinales dépendent, pour une grande part, de la proportion d'alun jointe aux préparations. D'autre part, le pouvoir immunisant d'une anatoxine précipitée est peut-être fonction du pourcentage d'alun, comme tendraient à le faire supposer les observations suivantes de MELNIK, PALANT et KRASSNOFF :

1° Un cobaye est traité avec une seule dose d'anatoxine titrant 11 Lf et contenant 0,75 pour 100 d'alun.

Trois semaines plus tard, il ne résiste qu'à 100 Dlm et son sérum titre 8 cm³ d'unité antitoxique.

2° Des cobayes vaccinés en un temps avec une anatoxine précipitée par 1 pour 100 et 1,5 pour 100 d'alun, supportent sans peine 500 Dlm. Leur titre antitoxique atteint 1 unité.

3° D'autres cobayes, enfin vaccinés avec la même anatoxine, mais précipitée par 2 pour 100 d'alun, résistent sans le moindre dommage à 500 et 1000 Dlm en trois semaines.

Dans le même ordre d'idées, une question d'intérêt toute théorique, a cependant préoccupé les auteurs : une dose croissante d'alun pourrait-elle rendre utilisable une anatoxine douée d'une faible valeur antigène ?

Le tableau II, p. 25, emprunté à MELNIK, BRONISLAVA, PALANT, KRASNOFF, fixe les idées sur ce point.

En définitive, avec SAUNDERS (1933), PARK et HARRISON (1935), on doit conclure que la quantité d'alun doit être faible (1 à 2 pour 100). A un taux inférieur, elle ne réaliserait pas l'adsorption totale de l'antigène (GLENNY, BARR, HAVENS, WALKER, Mac GINNES, William PARK). A un taux supérieur, elle provoquerait une redissolution du précipité (PALANT) ou une oxydation de la préparation avec perte importante d'antigène, et provoquerait en outre des réactions intenses.

Anatoxine adsorbée par l'hydrate d'alumine.

Une place de choix doit être réservée, à côté de l'alun de potasse, à l'hydrate d'alumine $AL(OH)_3$ activant antigénique aussi utilisé que l'alun de potasse.

C'est aux auteurs danois SCHMIDT et JENSEN (1931) que revient l'initiative de cette nouvelle méthode de purification. Elle est basée sur les recherches de WILLSTAETTER (1922-28) concernant la purification des diastases, par adsorption sur divers hydrates d'alumine, ceux, en particulier, du type γ de la série C.

Lorsque l'anatoxine diphtérique est mise en présence d'hydrate d'alumine colloïdal, il se produit une adsorption

TABLEAU II. — Influence de l'alun sur l'accroissement de la valeur antigénique des anatoxines.

o/o D'ALUN	LF DE L'ANATOXINE	SCHICK APRÈS 19 JOURS	SCHICK APRÈS 5 MOIS	UNITÉS ANTITOXIQUES PAR CM ³ SÉRUM	QUANTITÉ DE TOXINE INJECTÉE (EN D. N. M.)	RÉSULTATS
2	impossible à titrer par floculation	+	+			
0	1.2	+	— (après 6 mois)	— de 1/20	50	mort au 3 ^e jour
2	1.2	—	—	+ de 1/5	500	mort au 7 ^e jour
2	1.2	—	—	+ de 1/5		
1	3	+	—	+ de 1/2	500	<i>vivant</i>

presque instantanée de toute sa partie active sur le colloïde ; on décolle l'anatoxine de son support par une solution de biphosphate de soude et, après centrifugation, on obtient une « élution » colorée comme la toxine, d'où elle est issue. Traitée par le charbon, cette élution se décolore en même temps qu'augmente sa valeur antigène. On obtient, en définitive, un liquide clair qui floccule comme l'anatoxine et dont la valeur flocculante peut atteindre 500, 1000 et même 1200 Lf par cm^3 . Du point de vue chimique, cette élution se trouve cent fois plus pure que la préparation initiale, si l'on considère la proportion d'azote par Lf.

Le titrage *in vivo* permet de constater qu'une seule injection de dix unités rend le cobaye résistant, trois semaines plus tard, à 10 doses mortelles de toxine.

Claus JENSEN étudie également avec SCHMIDT et FJORD-NIELSEN (1935) les conditions d'adsorption de l'anatoxine par $\text{Al}(\text{OH})_3$. Il précise qu'elles sont en fonction :

- du pourcentage de Na Cl du milieu de préparation de la toxine ;
- du pH du milieu ;
- du taux des protéines ;
- des phosphates ;
- d'autres causes plus secondaires.

Après ces précisions, SCHMIDT eut, le premier, le mérite de concevoir l'activation de l'antigène par l'adjonction d'une petite quantité d'alumine. C'est donc lui qui, indubitablement, a formulé le principe de la vaccination en un temps, ainsi qu'en témoigne la citation suivante :

« Nous pensons qu'un vaccin antidiphthérique composé d'un nombre élevé d'unités d'anatoxine purifiée contenant une certaine proportion de suspension aluminique serait doué d'un haut pouvoir immunisant et qu'il conviendrait

particulièrement bien pour réaliser une immunisation rapide et solide par une seule injection (1931) ».

A leur tour, LEACH, JENSEN et PÖCH (1935) adaptent à la vaccination en un temps leur anatoxine activée par l'hydrate d'alumine.

Enfin, le professeur SORDELLI, de Buenos-Ayres, s'inspirant de la méthode de SCHMIDT et la perfectionnant, prépare un vaccin purifié et activé par l'hydrate d'alumine, dont nous ferons une étude toute spéciale.

Les résultats de la nouvelle méthode ont fait l'objet de nombreuses publications.

Nous allons rapporter brièvement les résultats communiqués par divers auteurs en les considérant du point de vue des réactions et de l'efficacité.

Réactions de l'organisme.

Pour expliquer les réactions observées, parfois intenses, il faut analyser le mode d'action de l'anatoxine précipitée sur l'organisme.

Le précipité détermine dans le tissu cellulaire sous-cutané une irritation locale. Un processus inflammatoire léger se développe, assez discret généralement pour n'être pas perceptible, mais réel. Autour du vaccin injecté, les leucocytes affluent, les cellules conjonctives se multiplient : il se forme un nodule qui retient l'antigène — d'autant plus facilement qu'il est relativement insoluble.

Or, cette insolubilité du précipité, pour GLENNY (1931) SCHMIDT et JENSEN (1933-1935) est à la base de la vaccination « in one shot ».

Une anatoxine — soluble — est rapidement éliminée et ne peut immuniser que légèrement, puisque son action sur l'organisme a été de courte durée. Il est donc nécessaire de recourir à une nouvelle injection de vaccin qui pro-

duira une immunité solide et durable. RAMON s'appuie sur ces données pour préconiser les injections répétées et l'injection de rappel, séparées par un « intervalle » appréciable.

Les partisans de l'injection unique préfèrent à une action *répétée* une action *prolongée*. A leur avis, plutôt que de faire à l'organisme des apports successifs d'antigène, mieux vaut créer un réservoir, lentement repris par le courant sanguin, tardivement éliminé, et dont l'influence sur les tissus persistera après qu'ils auront acquis déjà une immunité potentielle.

L'existence de ce réservoir d'antigène « antigen depot » n'est pas une vue de l'esprit. La démonstration de sa réalité en est due à GLENNY (1935) : trois jours après l'injection d'antigène, il excise un nodule, l'émulsionne dans l'eau salée, et l'injecte à des cobayes qui ne tardent pas à être immunisés sous cette influence.

Bien plus, on peut voir par la même technique que six semaines après l'injection, l'émulsion du foyer initial d'antigène à des cobayes les vaccine au point que le taux de leur antitoxine passe de 0,01-1 unité en vingt jours.

HARRISSON (1935) rapporte de son côté des observations semblables et estime à sept semaines la durée d'épuisement de l'antigène contenue dans le nodule.

Cette théorie de la résorption retardée, dont l'idée revient à RAMON, comme nous l'avons vu, a eu des conséquences pratiques considérables, surtout appréciables dans la production des sérums antidiphtériques et dans la mise en pratique des vaccinations associées. Elle est tout le principe des vaccinations en un temps.

Ce nodule nous conduit naturellement à l'examen des réactions locales. Pour les adversaires des vaccinations par antigènes précipités ou activés, ces réactions sont un inconvénient tel qu'ils s'opposent à l'application systématique de la méthode.

Il est bon, pour nous former à cet égard une opinion, de connaître l'avis des divers auteurs.

Claus JENSEN (1931), POPE (1932), O'BRIEN et PARISH (1932) pensent que le procédé par l'anatoxine précipitée n'entraîne pas de réaction plus forte que l'usage de l'anatoxine ordinaire.

HAVENS (1933) explique le petit nombre de réactions qu'il observe chez les enfants de un à six ans (vaccinés par anatoxine alunée à 2 pour 100) par la faible teneur en protéines des précipités.

KOSSARIOFF et SEIDEL trouvent équivalentes les réactions provoquées par une anatoxine ordinaire et le vaccin activé par 0,60 pour 100 de sulfate d'aluminium.

SAUNDERS (1933) étudie les réactions locales des antigènes précipités par doses croissantes d'alun et, trouve 35 pour 100 de réactions avec le vaccin le plus aluné (7,5 pour 100. Cependant, dans l'ensemble, il ne signale aucun cas sérieux. Des indurations traînantes dans 2 pour 100 des cas ont eu pour séquelle des abcès stériles rapidement guéris après l'évacuation du pus.

UNDERWOOD (1935) signale avec un vaccin aluné de haute valeur antigénique, un nombre d'indurations qui avoisine 15 pour 100. Les réactions générales qu'il observe sont extrêmement rares.

BAKER et GILL (1934) ont pu observer les suites de la vaccination sur 16.289 enfants âgés de sept à treize ans, mais surtout de un à six ans. Leur conclusion est que le pourcentage de réactions intenses locales et générales ne diffère pas, qu'il s'agisse d'anatoxine précipitée ou classique. Chez la plupart des enfants, au point d'injection, il se forme un nodule ferme, non adhérent à la peau et dont la résorption est rapide. Dans huit cas, ce nodule s'est trans-

formé en une sorte d'abcès froid qui, cependant, s'est très rapidement ouvert et cicatrisé.

Mac SWEENEY (1935) compte 21 pour 100 de réactions locales avec l'anatoxine pure et 58 pour 100 avec l'antigène précipité.

Pour HARRISSON (1935), les réactions sont presque inexistantes si l'on utilise une préparation contenant aussi peu de protéine et d'alun que possible (pas plus de 1,5 pour 100 d'alun).

MELNIK et PALANT (1936) se sont convaincus, après des épreuves d'innocuité répétées sur plus de 150 cobayes, que l'anatoxine alunée est absolument inoffensive. L'injection de 5 ou 10 cm³ n'est suivie ni de perte de poids ni de signes pathologiques pendant l'année suivante. Ils n'ont pas eu à constater *un seul* abcès. Le nodule solide, non adhérent à la peau, qui apparaît pourtant 24 à 72 heures après l'injection, se résorbe progressivement sans jamais évoluer vers la collection purulente.

FARAGO qui, en Hongrie, n'avait d'abord relevé qu'une proportion minime d'abcès, admet cependant qu'on peut en observer dans 2 pour 100 des cas.

Par la suite, l'innocuité des préparations précipitées et activées a été prouvée par des milliers de vaccinations (1933-1936) aux Etats-Unis, en Argentine, en Hongrie. En Russie, MELNIK et PALANT (1936) n'ont pas compté, sur 50.000 vaccinations, plus de 9 abcès (de 1933 à 1935). Une autre expérience, portant sur 17.000 vaccinés, n'en a accusé que 6.

Les réactions générales sont nulles sauf chez les sujets âgés dont la sensibilité est plus grande (PARK).

Il en est de même de l'anatoxine activée par Al (OH)³, qui ne donne pas, d'après LEACH, JENSEN et PÖCH, de réactions plus appréciables que les préparations d'une valeur antigénique élevée.

SORDELLI, enfin, a parfois observé des nodules fibreux au point d'injection, mais jamais d'abcès : c'est là une évidente supériorité sur l'anatoxine alunée.

De ces communications diverses, il ressort que les réactions, au cours de la vaccination en un temps, équivalent en nombre et en intensité à celles que provoque l'anatoxine brute. Elles sont en général assez légères pour que l'innocuité de la vaccination en un temps soit démontrée. En tout cas, le vaccin activé par l'hydrate d'alumine est certainement dénué de toute nocivité locale ; il est supérieur à cet égard au vaccin aluné.

Stabilité de l'antigène.

Après avoir démontré la valeur antigène de l'anatoxine précipitée et son innocuité, certains auteurs (SORDELLI 1935, MELNIK, PALANT et BRONISLAVA 1936) se sont préoccupés de sa stabilité. Elle est certaine : les anatoxines précipitées préparées en juillet 1933, et gardées à l'Institut Metchnikoff de Moscou jusqu'à fin octobre 1934, à la température du laboratoire, ont présenté à la fin de l'expérience la même valeur antigène qu'au début de l'observation.

Il n'y a donc pas à redouter une altération de leur efficacité, du fait de leur conservation. Les anatoxines activées se comportent, de ce point de vue, comme les anatoxines brutes, particulièrement résistantes, on le sait, aux altérations dues au temps.

Efficacité de la vaccination en un temps.

L'efficacité des anatoxines précipitées, appliquées à l'homme suivant le principe de GLENNY, « in one shot » a été appréciée par maints auteurs — les mêmes, le plus

souvent, qui avaient étudié ces préparations du point de vue expérimental.

Le critérium de cette efficacité est, soit la réaction de SCHICK, soit le dosage d'antitoxine dans le sérum des vaccinés. Claus JENSEN (1931) commence à vacciner des enfants de Muttersburg où la diphtérie sévissait depuis plusieurs années. Le vaccin est alors de l'anatoxine purifiée et concentrée, mais non activée. Il obtient un sensible abaissement de la mortalité et surtout de la morbidité. La vaccination des enfants de l'asile d'aliénés de Copenhague, contrôlée, un mois plus tard, par la réaction de SCHICK, est efficace, puisque 88 pour 100 d'entre eux sont immunisés.

SCHMIDT et HANSEN (1931) injectent à près de 6.000 enfants de Copenhague, en une seule dose, 2 cm³ d'anatoxine titrant 25 Lf par cm³, *activée par* Al (OH)³. Vingt-huit jours après, le titre antitoxique, qui auparavant variait de 0,0001 à 0,01, s'élève considérablement.

GLENNY, BARR (1931) précisent les conditions de la vaccination de l'homme par une seule dose d'anatoxine diphtérique précipitée avec 1,5 d'alun.

HAVENS (1932) et ses collaborateurs, utilisant un *vaccin aluné* à 2 pour 100, vaccinent en un temps 93 enfants éprouvés d'abord par la réaction de SCHICK. L'efficacité de la méthode n'est pas inférieure à celle qu'assure la vaccination en trois temps par l'anatoxine brute.

KOSSARIOFF et SEIDEL (Bakou, 1932) font une injection unique d'anatoxine précipitée à l'aide du sulfate d'alumine (0,6 pour 100) à 290 enfants : trois semaines après l'injection, 221 des sujets vaccinés ont une réaction de SCHICK négative (76,2 pour 100).

GRAHAM, MURPHREE, GILL (1933) rapportent que, deux à six mois après une seule injection de 1 cm³ d'anatoxine activée à 2 pour 100 d'alun, ils ont eu 96 pour 100 des

sujets immunisés. Sur 185 enfants vaccinés, 171 ont présenté une réaction de SCHICK négative, deux à six mois plus tard.

Une autre expérience portant sur 613 enfants révéla 592 immunisations, soit 96,7 pour 100.

MELNIK, PALANT et MITTELMANN (1934) obtiennent des résultats équivalents. Sur 258 enfants âgés de un à huit ans, 90,7 pour 100 furent immunisés, d'après l'épreuve de SCHICK, dans les six à neuf semaines qui suivirent l'injection. Sur 3 sujets qui étaient restés positifs au premier contrôle, 2 devinrent négatifs, sans nouvelle vaccination, à la seconde épreuve, après neuf semaines.

MASSEY (Maryland, 1933) obtient sur un groupe d'écoliers 98,8 pour 100 d'immunisés, en utilisant la méthode de HAVENS, c'est-à-dire celle de GLENNY.

BAKER et GILL publient en 1934 les résultats de deux essais. L'un portait sur 197 enfants âgés de un à treize ans : 100 pour 100 furent immunisés après injection de 1 cm³ d'anatoxine activée. L'autre intéressait 1.400 sujets, dont 99,01 pour 100 devinrent négatifs entre six semaines et six mois.

Mac GINNES, STEBBINS et HART (1934) confirment la valeur de la vaccination antidiphtérique en un temps : 1.765 enfants de un à quinze ans, mais dont la majorité avait de un à neuf ans, furent immunisés au bout de deux mois dans la proportion de 94,4 pour 100.

L'essai de WALKER (1934) est des plus probants : 305 enfants de 7 à 12 ans reçoivent 1 cm³ d'anatoxine précipitée. Après des contrôles périodiques par la réaction de SCHICK, il trouve au bout de cinq mois un pourcentage de 100 pour 100 d'immunisés. Plus tard, WALKER vaccine par la même méthode de l'injection unique, 1.709 enfants de un à douze ans (avec une majorité de un à sept ans)

et obtient, de deux à cinq mois plus tard une immunité de 100 pour 100. En cherchant avec quelle rapidité l'immunité s'établit, il note que 60 pour 100 seulement des enfants négativent leur réaction de SCHICK après trois semaines. Le pourcentage d'immunisés ne s'élève à 100 pour 100 que beaucoup plus tard, vers le 90^e ou 95^e jour après la vaccination.

La vaccination de KELLER et LEATHERS (1934) porte sur 76 enfants qui ont présenté une épreuve de SCHICK positive. La technique est toujours la même : injection unique de 1 cm³ d'anatoxine *alunée*.

Au bout de 22 jours, 90 % des enfants présentaient en Schick négatif

—	28	—	94 %	—	—	—	—
—	60	—	96 %	—	—	—	—

W. PARK (1935) est aussi favorable à la méthode. Des 269 enfants de un à quatre ans qu'il vaccine avec une anatoxine titrant 40 unités, 262 enfants ont une réaction de SCHICK négative à la fin du premier mois. 7 seulement restent positifs.

A la fin du deuxième mois, 268 réactions étaient négatives. Ce dernier résultat élevait à 99,6 pour 100 le pourcentage d'efficacité de la vaccination.

Le même auteur vaccine un autre groupe de 161 enfants avec une anatoxine titrant 9 unités. Il note à la fin du premier mois 105 réactions négatives, à la fin du second 140, soit 86,3 pour 100.

En Angleterre, les résultats de J. HAINE ne sont pas moins intéressants. Sur 1.160 enfants de 5 à 14 ans, vaccinés par la méthode en un temps, 93,6 pour 100 des moins de dix ans ont été immunisés et le résultat global de l'expérience aboutit à 91 pour 100.

La France, jusqu'à présent, ne nous a pas fourni d'exemple de vaccination en un temps. Nous signalerons néan-

moins un essai très réduit (1936) (1) -- le seul, croyons-nous, qui ait précédé le nôtre, et encore avons-nous peu de précisions à son sujet. L'antigène utilisé était le « Diph-téria alun precipited toxoid », anatoxine précipitée par l'alun.

Bien que cet essai n'ait porté que sur huit cas, il nous semble intéressant de rapporter, dans le tableau ci-après, les résultats obtenus :

VACCINS employés	CONTROLE (six semaines après)	
	SCHICK	Titrage des unités antitoxiques par cm ³
Mulford (1 inj.) (Anatoxine alun)	Négatif	Plus de 0,1 unité
	—	Plus de 0,02 —
	—	Moins de 0,01 —
	—	Moins de 0,01 —
	—	Moins de 0,01 —
	—	Plus de 0,02 —
	—	Plus de 0,01 —
	—	Moins de 0,01 —
Ramon (3 inj.)	Négatif	Moins de 0,01 unité
	—	Moins de 0,01 —
	—	Moins de 0,1 —
	—	Plus de 0,1 —

L'auteur note que la durée d'immunisation n'est pas la même dans les deux cas : avec l'anatoxine de RAMON, elle demande onze semaines à partir de la première piqûre. Avec l'anatoxine alunée, l'immunité est acquise en six semaines, d'où gain d'un mois.

Quant aux réactions locales et générales, elles furent, sans contredit, plus intenses avec l'anatoxine précipitée

(1) *Laval médical*, n° 8, octobre 1936.

qu'avec l'anatoxine pure : pas assez, cependant, pour détourner de la méthode.

Durant une épidémie de diphtérie et pour obvier aux difficultés rencontrées par les injections répétées, à la campagne surtout, FARAGO, JOHAN et TOMCSIK (1936) adoptent l'anatoxine précipitée et la méthode en un temps. Le vaccin est une anatoxine *alunée* phéniquée qui garde son pouvoir flocculant durant dix-huit mois à la glacière. Sur plus de 20.000 enfants de deux à douze ans, le pourcentage d'immunisés varie entre 93 et 97 pour 100. Actuellement, depuis 1933, 391.175 enfants ont été vaccinés par cette méthode dont FARAGO proclame l'efficacité, un peu tardive peut-être, mais certaine.

LILIAN ROSITZA a observé la vaccination de divers groupes d'enfants à Los Angeles. Au total, 84.000 sujets ont été vaccinés par deux antigènes différents : anatoxine brute et anatoxine précipitée. L'anatoxine alunée provoque, d'après l'auteur, une immunité rapide, mais le risque d'abcès lui fait préférer l'anatoxine ordinaire.

Malgré la monotonie et la longueur de cet historique, il nous faut pourtant citer encore les derniers résultats de MELNIK et PALANT, qui précisent des points antérieurement acquis tels que l'accroissement de l'immunité avec le temps, et, de plus, mettent en lumière ce fait que bien d'autres auteurs (HAVENS, GRAHAM, WELLS, WALKER, VOLK, BAKER) avaient déjà signalé, à savoir que le pourcentage des sujets réellement immunisés augmente avec le temps. Par exemple : sur 3.271 enfants (1 à 9 ans) vaccinés, le pourcentage d'immunisés s'établit comme suit :

Après cinq semaines	84,9 pour 100
Après onze semaines	85 —
De trois à six mois plus tard .	94 —

Chez les sujets faciles à immuniser, l'efficacité de l'anatoxine précipitée est très suffisante pour les prémunir con-

tre la diphtérie. Mais, chez les sujets plus réfractaires (les « *inaptes* » de Zdrodowski), cette efficacité ne s'établit que par suite du contact prolongé entre l'antigène et l'organisme. Il est donc naturel que des contrôles tardifs révèlent des immunisés qui, auparavant, n'avaient pas encore le taux antitoxique nécessaire pour « négativer » leur réaction de SCHICK.

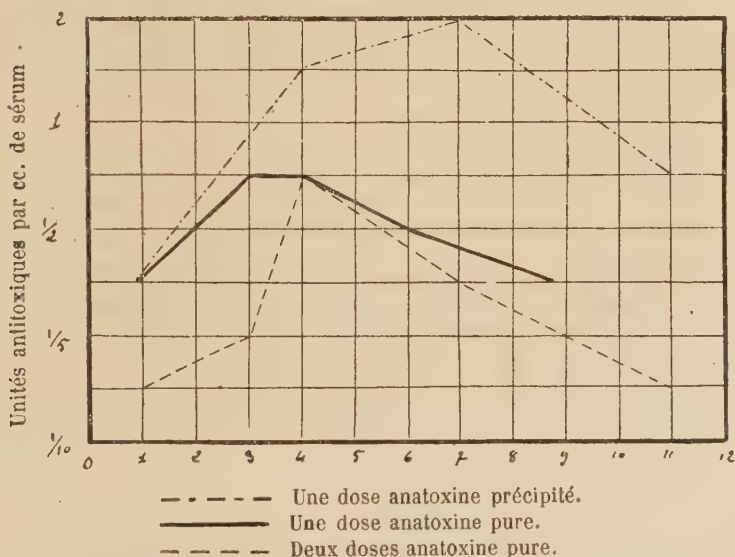
L'expérience suivante, due à MELNIK en est la démonstration.

De 3 cobayes, l'un reçoit 1 injection d'anatoxine ordinaire
le second 2 — — — — —
le 3^{me} 1 injection d'anatoxine précipitée

On titre chaque mois le sérum de chacun.

On a pu, à la suite de ces titrages, établir les courbes comparatives que nous reproduisons ici :

TABLEAU III



Courbes comparatives du titre antitoxique de cobayes immunisés avec une dose unique d'anatoxine alunée et avec une seule dose et une double dose d'anatoxine brute.

Ces courbes montrent qu'une seule injection d'anatoxine précipitée suffit à augmenter considérablement le taux antitoxique du sérum, qui va croissant jusqu'au 7^{me} mois (2 U. A), et à le maintenir longtemps élevé.

Au contraire, le titre antitoxique des cobayes immunisés avec une seule ou deux doses d'anatoxine pure, après s'être élevé jusqu'au quatrième mois (1/2-1 U. A), marque déjà, au 7^{me} mois, une décroissance sensible (de 1/2 U. A par cm³).

Durée de l'immunité.

Ce dernier graphique fait présager, en outre, la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine précipitée.

Cette stabilité a été recherchée par MELNIK et PALANT.

Chez des enfants reconnus immunisés par une première réaction de SCHICK, ils ont pratiqué une nouvelle réaction 18 mois à 2 ans plus tard. Les résultats sont rapportés tableau IV, page 39.

Il ressort de ce tableau que l'immunité persiste au moins 18 mois à 2 ans. Dans la majorité des cas, elle reste semblable à ce qu'elle était un mois après la vaccination.

Enfin, toujours dans le même esprit, on a titré à l'Institut Metchnikoff, en 1936, la valeur antitoxique du sérum de 119 enfants vaccinés en 1933 et 1934, et les résultats obtenus ont été cinq fois plus convaincants :

16	contenaient plus de 2 unités antitoxiques par cm ³				
37	— de 1 à 2	—	—	—	—
51	— de 1/5 à 1	—	—	—	—
13	— de 1/10	—	—	—	—
2	seulement — de 1/30	—	—	—	—

GILL (1936) arrive à un résultat semblable : sur 40

TABLEAU IV. — Durée de l'immunité.

AGES	NOMBRE D'ENFANTS CONTROLÉS	CONTROLE PRÉCOCE	RÉACTIONS REDEVENUES POSITIVES APRÈS 1 1/2 à 2 ans	NOMBRE D'ENFANTS ENCORE IMMUNISÉS 0/0 APRÈS 1 1/2 à 2 ans
2-5	89	+	8	91
8-10	189	+	7	96
2-610	278	+	15	94

vaccinés contrôlés 2 ans après l'injection, un seul a perdu son immunité.

Mac GINNES, STEBBINS et HART trouvent des réactions de SCHICK restées négatives, un an après vaccination chez 93 pour 100 de leurs sujets.

FARAGO (1936) obtient des résultats des plus probants : il trouve très proche de 100 pour 100 le nombre de sujets vaccinés dont l'immunité persiste au delà de deux ans.

Enfin PANSING et SHOFFER ont poussé plus loin encore l'épreuve du temps.

Sur 549 enfants devenus SCHICK négatifs peu après la vaccination (1 cm³ d'anatoxine *alunée*) 57,8 pour 100 sont redevenus positifs après sept ans.

De l'état actuel des connaissances, on peut conclure que l'immunité établie par la vaccination en un temps « tient » deux ans —, mais que les résultats plus lointains ont besoin d'être fixés et précisés.

Ainsi, l'ensemble impressionnant d'observations que nous avons rapportées établit l'efficacité durable de la vaccination par dose unique de vaccin *aluné* ou *activé par l'alumine*. La méthode serait donc jugée si, dans ce concert d'éloges, quelques notes discordantes ne s'étaient élevées, que, en toute impartialité, nous devons faire entendre ici.

Tour à tour Mac SWEENEY (1935), PARISH (1936), POWELL (1936) WILLIAMS et ses collaborateurs (1936) ont fait connaître des résultats qui constituent un réquisitoire contre la vaccination en un temps pratiquée — précisons bien ce point — avec des *anatoxines alunées*.

Le premier n'obtient la négatification du SCHICK que dans 77,3 pour 100 des cas. Encore constate-t-il l'existence de réactions locales, peu importantes à la vérité,

mais suffisantes pour éloigner patients et médecins de ce mode de vaccination.

Pour PARISH, les succès portés à l'actif de la vaccination en un temps ne doivent pas être enregistrés sans une interprétation qui en restreint la valeur. Tous les sujets, fait-il remarquer, ne sont pas également immunisables. Il est facile de vacciner en un temps les collectivités où le taux des Schick négatifs est important, c'est-à-dire celles où « l'immunité naturelle » est largement répandue. Il en est autrement dans les groupes où le pourcentage des Schick positifs est très élevé : en ce cas, la répétition de la vaccination conditionne le succès. Ainsi, dans une école (enfants de sept à seize ans) où le taux de Schick positifs est extrêmement bas (20 pour 100), une seule injection de vaccin aluné ne donne que 51 à 64 pour 100 de Schick négatifs alors que le pourcentage s'établit aux environs de 100 pour 100 à la suite d'une seconde vaccination. De plusieurs exemples de cet ordre, il ressort que la vaccination en un temps prive 20 à 35 pour 100 des sujets vaccinés de l'immunité qu'une double vaccination leur aurait assurée.

POWELL, conquis par la méthode en un temps en 1935, fait amende honorable un an après, sur la constatation, au cours d'une nouvelle expérience, de 18 pour 100 d'insuccès, tandis que la vaccination en deux injections lui donne 100 pour 100 de résultats positifs

WILLIAMS, DEAN et STEWART constatent que deux, quatre, dix mois après la vaccination le pourcentage des insuccès avec le vaccin aluné de PARK est régulièrement de 9,47 pour 100, 15 pour 100, 18 pour 100, en moyenne 14 pour 100, et prédisent qu'à la faveur de l'engouement momentané pour cette vaccination incertaine, il faut s'attendre à un amoindrissement global de l'immunité anti-

diphthérique, à moins que les médecins ne reviennent à la méthode classique qui a fait ses preuves.

C'est encore VOLK qui, seul ou en collaboration avec MONROÉ, obtient, de ses vaccinations en un temps, des résultats peu encourageants. Le premier de ses essais ne lui permet de compter, après deux mois, que 47 pour 100 d'immunisés. Ce chiffre s'élève après douze mois à 58-61 pour 100. Une seconde expérience donne, il est vrai, un pourcentage de 86 pour 100 après un contrôle tardif (six mois plus tard).

L'immunisation des enfants de Toronto, par FRASER et HALPERN, n'est pas plus favorable à la vaccination par dose unique d'anatoxine activée : 62 pour 100 seulement acquièrent un titre antitoxique supérieur à 1/100 d'unité, dix semaines après l'injection. Par ailleurs, 91 pour 100 d'enfants vaccinés par trois doses d'anatoxine ordinaire avaient un taux plus élevé.

La durée de l'immunité par les deux vaccins ne pouvait pas non plus se comparer, 91 pour 100 des enfants vaccinés en trois temps avaient conservé le même titre antitoxique après quatorze mois, tandis que seulement 19 pour 100 des « vaccinés en un temps » n'avaient pas varié.

Quant à FITZ GÉRALD (1936), il prend encore plus nettement parti contre la méthode en un temps. Il pense que deux ou trois doses espacées par des intervalles suffisants remplissent, mieux qu'une injection unique d'antigène, les conditions d'une bonne vaccination : innocuité, certitude et durée de l'immunité.

Ces résultats, dont nous ne méconnaissons pas l'intérêt, demanderaient d'ailleurs un examen plus précis. Nous indiquerons ultérieurement dans quelle mesure on doit en tenir compte pour juger la méthode.

Données épidémiologiques.

Les données épidémiologiques sont venues récemment apporter une contribution à cette étude.

FARAGO, nous l'avons dit, est arrivé à juguler une épidémie de diphtérie, en Hongrie, en vaccinant systématiquement 60.000 enfants.

En Russie, plus d'un million d'enfants, d'âges divers, ont été vaccinés — dans les seuls districts de Kharkov et de Donetz. Il en est résulté un abaissement très sensible de la morbidité diphtérique dans cette région. Encouragés par ces résultats, les hygiénistes russes ont étendu plus largement encore les vaccinations en un temps dans l'espoir d'organiser une lutte active et d'aboutir à une prophylaxie absolue.

Telles sont les données que nous offrent les documents récents dont nous avons pu, directement ou indirectement, prendre connaissance sur cette question très actuelle.

Nous regrettons d'avoir dû alourdir notre exposé de l'énumération, presque fastidieuse, de tant de faits et de travaux. C'est par leur nombre, pourtant, et par leur comparaison, qu'il est possible de suivre l'évolution de la vaccination en un temps depuis ses débuts (SCHMIDT 1931) jusqu'à ces tout derniers mois ; c'est à travers eux qu'apparaissent avec évidence les progrès accomplis, en peu d'années, dans de nombreux pays, par cette nouvelle méthode, mais aussi les critiques qui peuvent modérer une vague d'engouement qui en est à attendre sa justification.

Nous nous proposons d'aborder maintenant l'étude particulière du vaccin que nous avons employé personnellement — le vaccin de Sordelli — et d'exposer les conditions dans lesquelles nous avons entrepris et poursuivi un essai de vaccination antidiphtérique en un temps.

DEUXIÈME PARTIE

ESSAI PERSONNEL D'IMMUNISATION EN UN TEMPS PAR LE VACCIN DE SORDELLI

LE VACCIN ANTIDIPHTÉRIQUE DE SORDELLI

La préparation du vaccin de SORDELLI repose, nous le rappelons, sur les recherches de SCHMIDT qui, le premier, a songé à purifier et concentrer l'anatoxine par adsorption sur l'hydrate d'aluminium, suivant le principe général et la technique indiqués par WILLSTAETTER au cours de ses recherches sur les diastases.

Nous décrirons, avec quelque détail, les divers temps de préparation de ce vaccin d'après le travail original de SORDELLI.

Préparation de la toxine.

On utilise, comme milieu de culture, une macération de viande de veau peptonée à 2 pour 100 (peptone PARK et DAVIS) et glycosée à 1 pour 100 ($\text{pH}=8,3-8,4$).

Le bacille diphtérique utilisé est naturellement le bacille « américain » (PARK et WILLIAMS n° 8).

Les cultures sont maintenues à l'étuve à 35° pendant

huit jours et filtrées sur bougie Berkefeld avant d'être soumises à un premier essai de titration en unités anti-géniques.

Transformation en anatoxine.

La transformation en anatoxine se fait, selon la méthode de RAMON, par l'action combinée et prolongée du formol et de la chaleur. Pour obtenir l'atotoxicité complète, SORDELLI utilise le formol du commerce à 40 %, dans la proportion de 6 pour 1.000, le milieu étant ajusté à environ $\text{pH} = 8$. La préparation reste à l'étuve, à $37-38^{\circ}$ pendant quinze jours.

L'anatoxine obtenue dans ces conditions possède un pouvoir antigène dont on détermine la valeur :

- a) par la réaction de floculation ;
- b) directement, par l'immunisation du cobaye au moyen de doses différentes et progressives ;
- c) par la recherche de la quantité d'antitoxine contenue dans le sérum de chaque cobaye injecté (méthode d'EHRlich-RAMON).

On ne retient, pour la préparation du vaccin, que les anatoxines dont le pouvoir antigène est suffisant.

En moyenne, 1 cm^3 d'une bonne anatoxine immunise les cobayes au point qu'ils survivent à 60 Dlm de toxine diphtérique, trente jours après la vaccination.

L'anatoxine obtenue, on s'assure, avant de la purifier, qu'elle est parfaitement inoffensive. A cet effet, on injecte à des cobayes de 300 grammes, 5 cm^3 d'anatoxine, à d'autres cobayes de poids égal, 10 cm^3 . Ces cobayes sont maintenus dans de bonnes conditions d'alimentation et pesés tous les sept jours. L'épreuve est prolongée durant trente jours. L'augmentation de poids et l'absence de signes d'in-

toxication (amaigrissement, parésie) immédiats ou lointains, signent l'innocuité de l'antigène.

Une fois les titrages terminés et l'innocuité reconnue, on passe à la purification de l'anatoxine par précipitation acide.

Purification par précipitation.

A 1.000 cm³ d'anatoxine, on ajoute jusqu'à pH = 3,1 de l'acide sulfurique à 20 pour 100 (v/v). Il se forme, en vingt minutes environ, un précipité que l'on sépare par centrifugation. Ce précipité contient tout l'antigène. Lavé à l'eau distillée, il se dissout dans l'eau amenée par adjonction de Na OH à pH = 7,5. La solution ainsi obtenue — l'élution de WILLSTAETTER — est claire et rose. Son volume est 1/10 du volume initial — soit 100 cm³. Pour obtenir un liquide incolore, on ajoute une suspension d'alumine (forme γ de la série C de WILLSTAETTER) dans la proportion de 3 mgr. par cm³, laquelle va adsorber les substances colorantes sans fixer à cette dose une quantité appréciable d'anatoxine.

Cette purification n'exclut pas la stérilisation de la préparation ainsi obtenue : elle est réalisée par filtration sur bougies Berckefeld, puis par chauffage à 57° pendant trente minutes.

SORDELLI insiste beaucoup sur cette stérilisation par une chaleur moyenne, qui a l'avantage de ne pas modifier la valeur de l'anatoxine.

Activation.

L'artifice de SORDELLI, qui va accroître considérablement la valeur antigène de l'anatoxine, est l'activation : pro-

cédé, nous l'avons vu, commun à tous les auteurs qui veulent doter leur vaccin du « pouvoir réactogène ».

Le choix de la substance activante est chose délicate. Elle doit, en effet, remplir deux conditions :

1° Ne pas être trop irritante.

2° Elever dans une forte proportion la valeur antigénique.

Les expériences successives de SORDELLI l'amènèrent à éliminer la lécithine, la caséine, les émulsions de résine, activateurs médiocres. En définitive, le choix se limita au kaolin et à l'alumine.

Le kaolin décuple la valeur antigène de l'anatoxine s'il est employé à la dose de 0,002 par cm^3 . Mais il a l'inconvénient de produire, au lieu d'injection, une réaction fibreuse de résorption difficile qui, souvent même, est le point de départ d'un abcès stérile. Cet abcès, sur l'observation duquel RAMON a étayé tout le perfectionnement des antigènes, doit être évité soigneusement quand il s'agit de vaccination humaine.

Restait donc l'alumine. SCHMIDT — nous l'avons signalé antérieurement — l'avait utilisée après avoir reconnu sa supériorité sur l'alun. SORDELLI l'adopta à son tour, sous la forme γ de la série C (orthohydroxyde, dont WILLS-TAETTER a montré les propriétés adsorbantes énergiques).

Si la qualité de l'activant importe, la quantité n'est pas indifférente : c'est d'elle, en effet, que dépend la violence ou l'absence des réactions locales. De nombreux essais, faits à l'Institut de Bactériologie de Buenos-Ayres, montrent que, chez le cobaye, la réaction inflammatoire ou l'abcès se produit seulement si la quantité d'hydrate d'alumine atteint un certain taux. En partant de la quantité minima d'Al (OH) 3 capable de réaliser l'adsorption totale de l'antigène, on peut rechercher la dose optima d'activant à employer. La quantité minima nécessaire fut de 0,002 pour chaque 25 Lf, à un pH=5,4.

Il suffit, en somme, d'une très petite dose de $\text{Al}(\text{OH})^3$ pour exalter le pouvoir antigène d'un vaccin. Après des expériences comparatives répétées, SORDELLI établit qu'il suffit d' $1/1000^{\text{e}}$ de mgr. d'alumine pour activer considérablement 1 Lf d'anatoxine (pH 5,5). Mais comme la dose de $16/1000^{\text{e}}$ de mgr. est d'une efficacité plus nette, c'est à cette dernière qu'il s'est arrêté définitivement pour les préparations destinées aux vaccinations humaines.

Pratiquement, on réalise l'activation de l'anatoxine purifiée par le moyen suivant :

Dans 2.000 cm^3 d'anatoxine purifiée, titrée, filtrée, stérilisée, on ajoute 4.200 cm^3 d'eau distillée, puis 30 gr. de Na Cl. Avec HCl étendu d'eau distillée, on abaisse le pH à 5,5. En dernier lieu, on ajoute 335 cm^3 d'une suspension stérile d'orthohydroxyde de $\text{Al}(\text{OH})^3$ (10 mgr. par cm^3). Pour que le précipité ainsi formé reste uniformément dans le liquide, on agite constamment la préparation au moyen d'un courant d'air stérile.

1 cm³ de ce vaccin contient 30 Lf et 0 gr. 0005 d'hydrate d'alumine.

Il ne reste plus qu'à déterminer sa valeur antigène par la méthode de floculation de RAMON.

On procède enfin à la détermination directe du pouvoir immunisant de l'anatoxine activée.

On injecte à un nombre suffisant de cobayes (10 au moins) 5 Lf d'anatoxine. Six semaines après on les saigne et on mesure la valeur antitoxique moyenne qui, *en aucun cas, ne doit être inférieure à 1 unité par cm³.*

Tel est le mode de préparation du vaccin de SORDELLI, dont l'efficacité ressort des expériences de contrôle.

Données expérimentales.

SORDELLI a été amené à étudier comparative-ment son vaccin et celui de GLENNY préparé par précipitation par l'alun, vaccin dont l'efficacité est aussi hors de doute. Les expériences entreprises avaient pour objet de déterminer le pouvoir immunisant de l'une et l'autre préparation et de noter les réactions respectives qu'elles provoquent.

Les réactions locales et générales furent étudiées sur des cobayes de 300 gr. à qui l'on avait injecté 1 cm³ de vaccin aluné, titrant 20 Lf par cm³, ou 1 cm³ de vaccin activé par Al (OH)³ titrant 30 Lf par cm³.

Observées aux deuxième, dixième, seizième, vingt-huitième jours, les réactions furent mesurées très exactement selon trois dimensions : largeur, hauteur, épaisseur. Sans les rapporter complètement, nous donnons, à titre d'exemple, 2 des résultats obtenus :

Réactions mesurées en millimètres
(hauteur, largeur, épaisseur)

Alun	Cobaye	2 ^e jour	10 ^e jour	16 ^e jour	28 ^e jour
	610	30-10-3	20-10-3	5-5-3	5-5-3
	616	40-10-2	10-10-2	5-5-3	3-3-2
Al (OH) ³	603	20-10-1	5-5-3	3-3-2	1-1
	678	30-10-2	5-5-3	2-2-2	»

L'ensemble des résultats est en faveur de l'anatoxine activée par Al (OH)³, qui détermine des réactions moins importantes, moins durables, et n'évoluant que très rarement vers un abcès. Sans doute la composition des deux vaccins, peut expliquer ce résultat : l'anatoxine à l'hy-

drate d'alumine contient 10 fois moins de N et 12 fois moins d'alumine que la préparation alunée, elle doit donc provoquer une irritation locale plus atténuée.

Composition des deux vaccins
(d'après Sordelli)

COMPOSITION	ANATOXINE à $\text{Al}(\text{OH})_3$	ANATOXINE aluné
Résidu à 100°	0,61 pour cent	0,76 pour 100
Na Cl	0,48	0,85
N	0,0064	0,060
$\text{Al}(\text{OH})_3$	0,5	0,60 pour 100
pH	5,6	4,6
Lf cm^3	30	20

Expériences sur l'homme.

Du laboratoire, les expériences furent étendues à l'homme pour la comparaison entre les deux vaccins (alun et hydrate d'alumine). Elles étudiaient simultanément :

les réactions post-vaccinales ;

le taux antitoxique du sérum, 55 jours après la vaccination.

Vingt sujets adultes furent vaccinés selon la technique habituelle (1 cm^3 d'anatoxine activée). Leurs réactions donnèrent lieu aux observations suivantes :

Réactions locales. — Cinq ne représentèrent à aucun moment de réaction locale, 10 eurent une réaction légère : érythème discret ou œdème peu étendu, ou les deux ensemble. Après vingt-quatre heures, ces phénomènes s'atténaient pour disparaître le troisième jour.

Cinq autres étaient porteurs d'une réaction plus intense, mais à évolution semblable. Elle ne persista pas au delà de soixante-douze heures.

Réactions générales. — Ces réactions sont jugées par des symptômes subjectifs (douleur) et objectifs (température, nausées).

La température la plus élevée fut 37°9 pendant quarante-huit heures. Il y eut deux cas de 37°4, 4 de 37°3 et un de 37°2. Douze vaccinés ne présentèrent pas la moindre élévation thermique.

SORDELLI, cependant, déconseille l'injection d'un cm³ d'anatoxine chez les adultes dont la réaction de SCHICK a été très intense. Du moins insiste-t-il sur les précautions dont il est bon de s'entourer dans ce cas.

Quant au pouvoir immunisant des deux vaccins, il est assez semblable, mais paraît cependant plus élevé avec l'alumine. Sur 9 sujets vaccinés par l'anatoxine à l'alun, 2 ne furent pas immunisés. Un seul cas de non immunisation fut observé sur 10 sujets traités par l'anatoxine de SORDELLI.

Le tableau VI, p. 52, résume le résultat d'une expérience comparative faite par SORDELLI et ses collaborateurs sur quelques sujets adultes, avant l'application plus large de la méthode :

Bien que ces chiffres n'aient pas une valeur de statistique (les cas sont trop peu nombreux), ils mettent pourtant en évidence ce fait que la valeur antitoxique du sérum est généralement plus grande avec des anatoxines précipitées qu'avec une anatoxine normale, injectée en plusieurs doses.

En somme, l'anatoxine à l'hydrate d'alumine provoque un peu moins de réactions, et immunise un peu plus que l'anatoxine par l'alun.

TABLEAU VI. — Résultats comparatifs de vaccinations
avec l'anatoxine-alumine et l'anatoxine-alun.

Vaccination avec l'anatoxine activée par l'Hydrate d'alumine				Vaccination avec l'anatoxine alunée			
Age	Réact. vaccinale		Valeur anti- toxique au 55 ^e jour	Age	Réact. vaccinale		Valeur anti- toxique au 55 ^e jour
	Locale	thermique			Locale	thermique	
30	légère infiltration	0	1/3	65	0	0	15
41	0	0	< 1/100	43	infiltration	38°	10
39	0	0	80	40	0	0	— 1/100
41	0	0	15	29	très lég. infiltration	0	1/3
49	0	0	15	30	0	0	— 1/100
53	très lég. infiltration	0	80	19	0	37°3	1/3
46	légère infiltration	37°2	1	34	0	37°1	5
52	0	37°8	15	34	légère infiltration	37°3	20
25	0	0	20	25	6 légère infiltration	38°3	80
49	infiltration douleur	0	20				

C'est ce vaccin ainsi préparé, que SORDELLI a appliqué systématiquement à la vaccination humaine durant ces dernières années. Au cours d'une première « exploration » portant sur 6.015 enfants, il n'observa que 3 réactions locales, 2 générales et 1 abcès.

Il décida, alors, d'organiser, avec le concours du Service de Prophylaxie de Buenos-Ayres, une vaccination en masse. Sans que nous ayons pu connaître le détail de cette expérience, nous savons que :

93 pour 100 de sujets ont été immunisés par une seule injection (1 cm³) de ce vaccin.

II

RECHERCHES PERSONNELLES

De tels résultats ne pouvaient que nous encourager à saisir l'occasion d'organiser à Montpellier, par le vaccin de SORDELLI, une expérience d'immunisation en un temps.

Cette tentative nous intéressait d'autant plus que, seuls jusqu'à présent, des auteurs étrangers ont ouvert à cette méthode un large champ d'action. L'essai signalé plus haut, qui, dans la moyenne, s'est limité à 8 cas, ne pouvait aboutir à des conclusions très fermes.

Notre expérience, qui s'est poursuivie d'octobre 1936 à juin 1937, a porté sur 241 vaccinations. Avant d'en faire connaître et d'en discuter les résultats, il nous faut d'abord en exposer les différents aspects.

Variété des sujets. — Nous n'avons pas choisi nos sujets — le bon vouloir de nos Maîtres et le hasard des circonstances nous les ont seuls fournis. Ils ont donc été très variés, comme origine, comme âge, comme santé, comme milieu même.

A côté d'une majorité de français, surtout languedociens, nous avons immunisé des étudiants, des adolescents nés ou ayant vécu dans les régions les plus diverses : au Liban, en Algérie, à Madagascar, à la Guadeloupe, au Tonkin, en Italie, en Espagne, en Allemagne. Le point de vue ethnologique n'aura donc pas à intervenir dans notre expérience.

Par leur âge, nos vaccinés s'échelonnent de un à quarante ans, les moins de vingt ans l'emportant de beaucoup sur leurs aînés. Ils se répartissent de la façon suivante :

Adultes, au-dessus de 15 ans.	83
Enfants, de 7 à 15 ans.	64
Enfants, de 1 à 7 ans.	94

Notre observation a ainsi porté comparativement sur les adultes et les enfants : son intérêt s'en trouve accru, tant du point de vue des réactions vaccinales que de l'établissement de l'immunité.

Autre élément de diversité, chez nos jeunes sujets : leur santé était loin d'être uniformément satisfaisante. A côté d'enfants parfaitement sains, nous avons immunisé, au Préventorium de Grammont, 21 jeunes convalescents, envoyés là à leur sortie de l'hôpital ou de petits citadins dont l'état général était déficient.

Nous avons vacciné aussi 39 petits tuberculeux osseux de l'Institut marin Saint-Pierre, de Palavas.

Enfin, nos sujets appartenant à des catégories sociales très différentes, l'inégalité de leurs conditions d'existence a posé pour nous certains problèmes. Les enfants qui avaient résisté à des contaminations inévitables (surpeuplement de certains quartiers, contacts avec des porteurs de germes plus nombreux et non dépistés, défaut d'isolement en cas de diphtérie), jouissaient-ils d'une immunité acquise de façon occulte ? Sinon acquerraient-ils une immunité plus sûre, plus durable par l'effet de la vaccination ?

Tels furent les sujets sur lesquels a porté notre expérience. Celle-ci s'est développée dans l'ordre suivant :

- 1° Réaction de Schick préalable à la vaccination.
- 2° Vaccination proprement dite.
- 3° Contrôles par une nouvelle réaction de Schick, 6 à 10 semaines après la vaccination.

Réaction de Schick préalable.

Depuis 1923, la valeur biologique de ce test ne s'est pas démentie. Nous savons qu'il existe, chez un sujet donné, un parallélisme entre le « virage » d'une réaction et le taux d'antitoxine dans le sérum. Une réaction négative correspond à peu près à $1/30^e$ d'unité antitoxine. RAMON, DEBRÉ, MOZER ont vérifié la concordance des deux épreuves et donnent toute leur confiance à une réaction de SCHICK « bien faite et bien lue ».

Nos diphtérino-réactions nous ont permis d'abord d'englober dans nos vaccinations tous les sujets réceptifs. Elles ont donné, plus tard, leur signification totale aux contrôles post-vaccinaux.

Nous avons fait nous-mêmes la plupart des réactions ; les autres ont été faites sous nos yeux par des médecins.

Nous devons des remerciements très particuliers au docteur G. LOISEAU, de l'Institut Pasteur. Avec une extrême obligeance, pendant huit mois, il a bien voulu, par l'intermédiaire de M. le professeur LISBONNE, nous assurer l'envoi régulier de toxine diphtérique. Cette toxine, spécialement préparée par l'Institut Pasteur pour les réactions de SCHICK, a été toujours égale à elle-même et nous a donné le maximum de sécurité dans nos résultats (1).

Nous avons utilisé le matériel à injection recommandé par le docteur LOISEAU : seringue graduée à $1/20^e$ et $1/10^e$ de cm^3 ; aiguille fine à biseau court (15-5/ 10^e).

Nous nous sommes appliquée à opérer toujours dans des conditions identiques, suivant une technique invaria-

(1) A noter que 30 de nos 422 réactions de Schick ont dû être pratiquées avec la toxine diphtérique de l'Institut Bouisson-Bertrand, titrée suivant les instructions de la Commission de standardisation des produits biologiques de la Société des Nations.

ble et une asepsie particulièrement soignée, ce qui est une garantie notable d'exactitude.

La dose injectée dans la région deltoïdienne a été constante : $1/10^e$ de cm^3 de toxine étalonnée, soit $1/50^e$ de la dose mortelle en quatre-vingt-seize heures pour un cobaye de 250 grammes.

Lorsque nos sujets étaient nombreux, nous faisons personnellement toutes les injections de toxine non chauffée au bras droit, une autre personne assurant les injections de toxine chauffée au bras gauche. Ainsi tout risque d'erreur était éliminé. Nous lisions les résultats le quatrième et le septième jour. Par la suite, ayant eu quelque peine à réunir deux fois nos sujets, nous en avons fait la lecture seulement le septième jour. C'est, d'ailleurs, d'après le docteur LOISEAU, le moment convenable pour constater les réactions positives précoces — encore perceptibles — et celles qui apparaissent tardivement.

A peu d'exceptions près, nous avons contrôlé nous-même toutes les réactions. Nous en donnerons les résultats et l'interprétation dans un chapitre spécial.

Vaccination.

Précautions prévaccinales. — Contre-indications. — Nos sujets une fois sélectionnés du point de vue biologique, il restait à nous assurer qu'aucune contre-indication ne s'opposait à leur vaccination. Un interrogatoire individuel minutieux, une analyse d'urine nous donnaient cette garantie. Chez les enfants de moins de trois ans, la courbe de poids nous était un guide sûr ; nous avons différé la vaccination chaque fois que nous avons constaté une chute pondérale.

La méthode en un temps, quoiqu'on en ait dit, ne demande pas un filtrage plus strict des sujets que la

vaccination classique. Encore faut-il n'utiliser qu'une anatoxine activée par faibles doses d'alumine : le vaccin de SORDELLI remplit exactement cette condition.

En dehors de contre-indications évidentes (température élevée, états pathologiques aigus, cardiopathie mal compensée, troubles de la crase sanguine), nous n'avons que les lésions rénales, traduites par une albuminurie plus ou moins accusée.

L'analyse nous a révélé, chez une jeune fille qui présentait une réaction de SCHICK positive, un peu d'alumine : bien qu'elle souffrît d'angines répétées, et souhaitât la vaccination, nous nous sommes abstenue.

D'autres sujets, à SCHICK fortement positifs, étaient d'anciens diphtériques : encore qu'on use généralement de prudence à leur égard, nous les avons vaccinés, à l'exemple de SORDELLI, selon notre technique habituelle, sans incident.

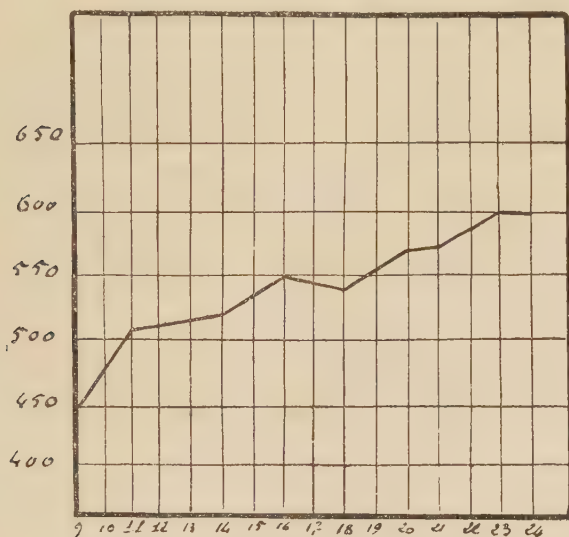
Pour un seul, mis en éveil par une réaction de SCHICK ultra-positive, nous avons injecté un cm^3 d'antigène en deux temps. Malgré cette précaution, nous n'avons pas évité une réaction locale, légère, mais persistante (dix jours) et un état asthénique sensible dès la première injection.

Enfin, les tuberculoses osseuses chroniques n'ont pas été pour nous une contre-indication : l'expérience de G. et M. MOZER, à Berek, nous donnait sur ce point une sécurité suffisante.

Epreuve d'innocuité. — Avant d'utiliser le vaccin de SORDELLI, et bien que notre confiance fût entière, nous avons voulu vérifier nous-même son innocuité pour le cobaye. A cet effet, deux cobayes A et B de 450 et 500 gr. reçoivent, le 9 novembre, une injection sous-cutanée de 5 cm^3 de ce vaccin. A partir de ce jour, on enregistre leur

poids régulièrement et l'on note soigneusement les réactions générales et locales.

Au point d'injection, chez l'un et l'autre, on note, le 12 novembre, une réaction fibreuse du volume d'une amande sèche. Cette réaction s'est réduite progressivement et parallèlement chez les deux cobayes. Elle était de $\frac{2}{3}$ de son volume normal le 14 novembre, de $\frac{1}{2}$ le 18 novem-



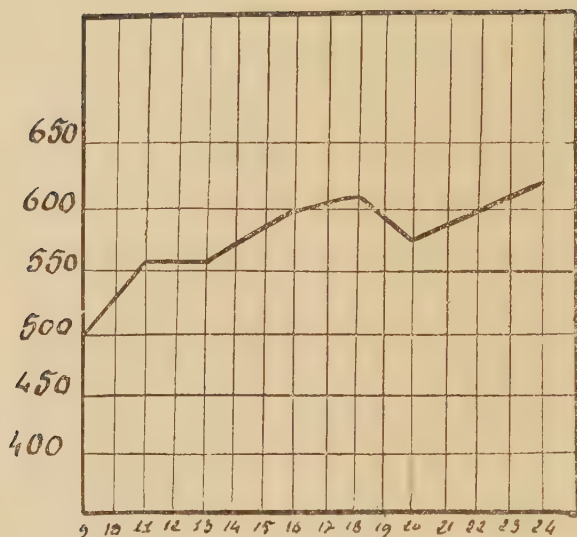
Cobaye A.

Courbe de poids du cobaye A, après injection, le 9 novembre 1936, de 5 cm³ de vaccin de Sordelli.

Aucun signe immédiat ou tardif d'intoxication. Six mois plus tard, cobaye bien portant.

bre, de $\frac{1}{3}$ le 20 novembre et finit par être imperceptible à la fin du mois.

L'état général des cobayes est toujours resté satisfaisant. Vifs, mangeant bien, ils ont grossi régulièrement et sont restés en observation jusqu'en mai 1937.



Cobaye B.

Courbe de poids du cobaye B, après injection, le 9 novembre 1936, de 5 cm³ de vaccin de Sordelli.

Aucun signe immédiat ou tardif d'intoxication. Six mois plus tard, cobaye bien portant.

Vaccination. — La vaccination par l'anatoxine de SORDELLI se réduit à une seule injection sous-cutanée.

Toutes précautions d'asepsie étant prises, nous injectons, sur les conseils de SORDELLI lui-même, 1 cm³ d'antigène dans le tissu cellulaire sous-cutané, à 4 centimètres au-dessous de la pointe de l'omoplate. Le bras du côté correspondant doit être en position de repos. Pour les enfants, nous avons vacciné indifféremment à droite ou à gauche. Pour les adultes, afin de laisser au bras droit toute la liberté de ses mouvements, en cas de réaction, nous vaccinons à gauche.

Il est essentiel d'agiter le liquide avant l'ouverture de l'ampoule pour rendre aussi uniforme que possible la

suspension du précipité. En outre, l'injection doit se faire sans tarder, pour que le vaccin reste homogène.

L'introduction de l'antigène n'est pas douloureuse. La dose de vaccin est toujours et seulement de 1 cm³. La prudence nous a incitée, par trois fois, à enfreindre cette règle de la dose unique, mais nous avons préféré exagérer les précautions plutôt que de courir le risque d'une réaction.

Ces trois exceptions ont été :

a) une ancienne diphtérique : nous avons vu pour quelles raisons certaines précautions spéciales nous avaient paru nécessaires.

b) une enfant de la Pouponnière âgée de treize mois, particulièrement fragile et sensible, ayant fortement réagi à la vaccination antivariolique et présenté une cuti-réaction positive à la tuberculine. Nous avons donc injecté 0 cm³ 5 une première fois, 0,75 quinze jours plus tard.

c) une assistante de la Maternité, trente-cinq ans, dont la réaction de SCHICK avait été d'une intensité peu commune. En raison de son hypersensibilité et de son âge, nous l'avons vaccinée en deux temps.

Réactions.

Parmi les griefs invoqués contre les anatoxines activées — par l'alun ou l'hydrate d'alumine —, il en est un qui mérite un examen attentif : ces anatoxines provoqueraient des réactions souvent exagérées (RAMON et NÉLIS). C'est pourquoi nous nous sommes appliquée à les rechercher méticuleusement, à la fois chez les enfants sains et chez les petits malades de l'Institut marin St-Pierre, à Palavas.

Après la vaccination de chaque groupe d'enfants, la

température était prise avec soin pendant quarante-huit heures. L'appétit, le jeu, le sommeil des enfants étaient surveillés de plus près. Les réactions observées ont été rares.

A l'Institut marin St-Pierre, une jeune fille de vingt-et-un ans a présenté, trente heures après la vaccination et pendant une journée, un peu de céphalée sans élévation de température, et une gêne dans les mouvements du bras gauche (l'injection ayant été faite au-dessous de l'omoplate gauche).

Un enfant de treize ans a fait une réaction locale assez intense, mais sans durée, autour du point d'injection (une zone d'érythème de 5 cm. $\times$ 8 pendant quarante-huit heures, accompagnée d'un peu d'empâtement et d'une légère douleur spontanée accrue par la palpation).

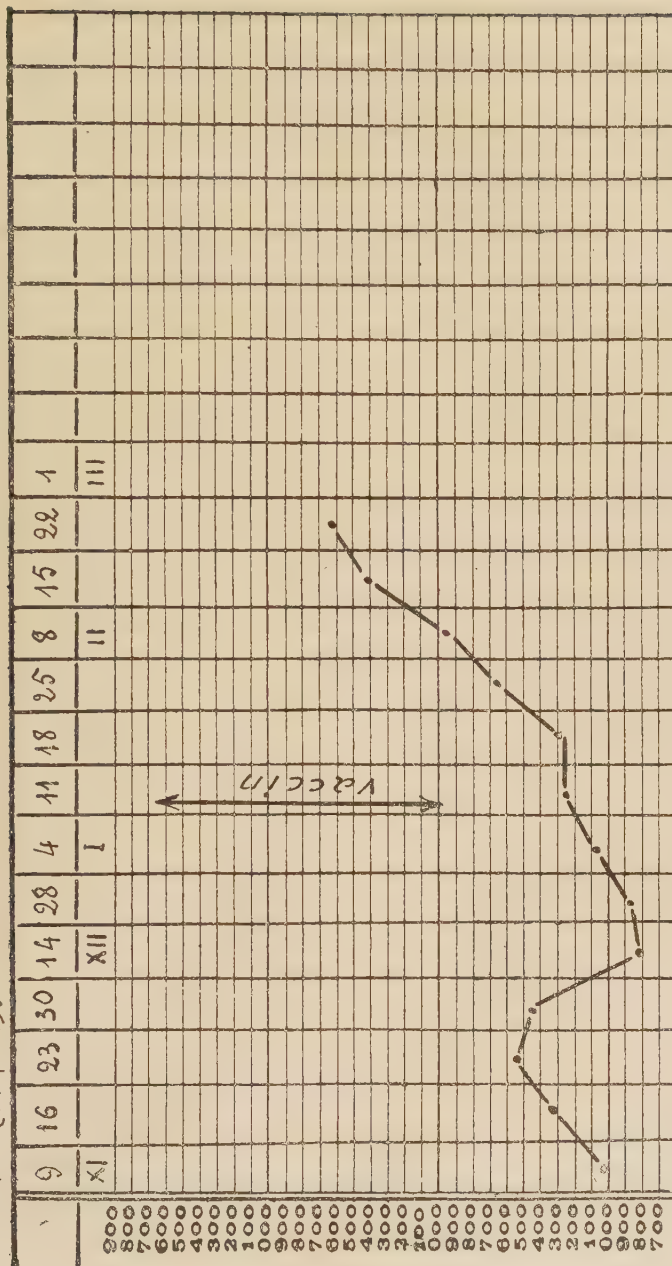
Ni l'une ni l'autre de ces deux réactions n'a été aussi intense que celles qu'on avait parfois observées avec les vaccinations antérieures dans les mêmes établissements.

Aucun des autres enfants n'a éprouvé le moindre malaise. Chez aucun on n'a relevé de fléchissement ultérieur de l'état général ou une activation de la tuberculose. Tous, au contraire, ont continué à bénéficier de la cure héliomarine.

En somme, chez nos jeunes malades (de trois à vingt-et-un ans), nous ne devons retenir qu'une faible proportion de réactions légères : 2 pour 39, soit 5,1 pour 100.

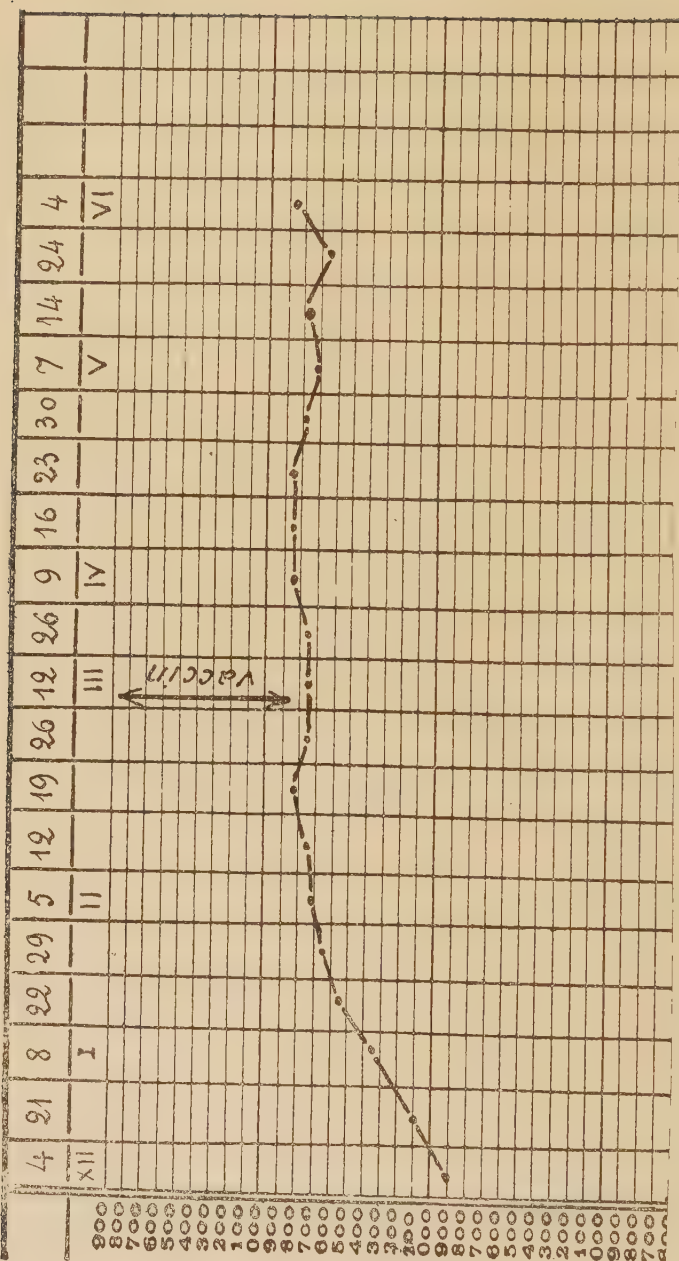
Un autre terrain d'observation fut la pouponnière des Hospices de Montpellier. Les enfants surveillés à la fois par des infirmières et des nourrices, examinés à la consultation médicale bi-hebdomadaire, sont très minutieusement suivis : une réaction ne saurait passer inaperçue. Aucun malaise général n'a été observé chez nos 49 vaccinés (de treize mois à trois ans). Les courbes pondérales sont si démonstratives que nous en reproduisons deux (tableaux p. 63 et 64). L'une n'est en rien influencée par

J. F. (14 mois)



Courbe de poids d'un enfant de 44 mois avant et après la vaccination par 1 cm³ d'anatoxine de Sordelli.

T. R. (16 mois)



Courbe de poids d'un enfant de 16 mois, après vaccination par l'anatoxine de Sordelli.

la vaccination, puisqu'aucune chute de poids, aucun plateau n'a suivi l'injection d'anatoxine activée.

La seconde est, de toutes celles que nous avons analysées, la moins favorable à l'injection du vaccin de SORDELLI : nous la publions par scrupule.

L'observation de la pouponnière nous amène donc à conclure que l'anatoxine diphtérique activée, chez les sujets de un à cinq ans, n'entraîne pas de réactions générales.

Localement, nous avons noté au point d'injection, dans deux cas, l'existence de nodules fibreux de la grosseur d'une noisette, non adhérents à la peau, absolument indolores. Ils se sont résorbés spontanément en douze jours. Les sujets sur lesquels nous les avons observés étaient pâles, anémiés, et présentaient une hyper-leucocytose notable. On peut préciser que la défense contre l'irritation antigénique avait été très vive chez ces enfants et avait entraîné cette réaction conjonctivo-leucocytaire durable.

Nous pouvons donc affirmer que, sauf chez les enfants prédisposés aux réactions, celles-ci sont inexistantes entre un et cinq ans — même pour les hérédosyphilitiques ou les enfants de tuberculeux.

A Nazareth, où nos vaccinées ont été des adolescentes et des adultes, nous avons observé la plus violente de nos réactions post-vaccinales.

V. R., vingt ans, a présenté, 36 heures après l'injection de 1 cm³ d'anatoxine active, une céphalée intense, avec courbature, état nauséux, tachycardie (pouls à 116) et température de 39°6. Le lendemain, la température était encore élevée (39°-38°5). Mais elle s'abaissa progressivement le troisième jour pour redevenir absolument normale le cinquième. En même temps disparaissaient tous les maux qui avaient accompagné l'élévation thermique.

Localement, nous avons observé un placard rouge cédé-

mateux, empâté, chaud, spontanément douloureux, plus douloureux au contact. Traitée par des compresses humides renouvelées, cette réaction locale s'amenda rapidement pour disparaître en trois jours.

Telle est la réaction la plus intense, et de beaucoup, que nous ayons notée. Encore demande-t-elle à être interprétée.

Déjà, après la réaction de Schick préalable, V. R. avait éprouvé divers malaises : céphalée, anorexie, asthénie. Une vive réaction aux protéines était superposée à une diphtérino-réaction nette en elle-même. Aucune contre-indication précise ne nous en ayant empêchée, nous avons vacciné selon notre technique habituelle.

La réaction de SCHICK de contrôle fut, elle aussi, marquée par des malaises : vomissements, état lipothymique, asthénie et encore une fois violente réaction aux protéines.

Il paraît légitime de ne pas incriminer, dans ce cas, la seule vaccination et de ne pas lui faire porter toute la responsabilité des troubles qui l'ont suivie, puisque l'injection intradermique de 1/10 de cm³ de bouillon suffisait chez le sujet à déterminer un état pathologique fugace, mais réel. Une prédisposition, un état d'hypersensibilité particulier a certainement favorisé cette réaction.

Chez une autre enfant, la réaction vaccinale fut plus « pure », mais moins forte : la température atteignit 38° pendant une matinée pour redevenir normale le même soir. Cette réaction peut entrer dans le cadre des réactions légères. De même, celle d'un étudiant de 21 ans qui, pendant une soirée, souffrit de céphalée, mais continua néanmoins à vaquer à ses occupations. Un autre étudiant se plaignit de malaises généraux et de gêne locale passagère.

Sur les 17 élèves sages-femmes de la Maternité, vaccinées par la même anatoxine activée, aucune ne dut abandonner ses occupations. Quelques réactions locales bénignes n'ont

TABLEAU VII. — Réactions vaccinales (Suivant l'âge)

NOMBRE TOTAL DES VACCINÉS : 241

AGE	RÉACTIONS LOCALES			RÉACTIONS GÉNÉRALES			NOMBRE DE RÉACTIONS o/o
	Fortes	Moyennes	Légères	Fortes	Moyennes	Légères	
Adultes	1*	1*	7 dont 3*	1	1	5	13, 2
7 à 15 ans	0	2 dont 1*	1*		1	1	4, 6
1 à 7 ans	0	0	2	0	0	0	2, 1

Appréciations des réactions :

R. Fortes : 39 à 40°.

R. Moyennes : 38°, 5.

R. Légères : moins de 38°.

* Réaction locale coïncidant avec une réaction générale chez un même sujet.

pas excédé celles qu'eût déterminées l'injection d'un autre produit, même des plus anodins.

Nous résumons, dans un tableau, l'ensemble des réactions que nous avons obtenues (tableau p. 67) :

En somme, sur 241 vaccinés, nous avons eu :

- 1 réaction locale et générale forte ;
- 1 réaction locale et générale moyenne ;
- 2 réactions locales moyennes ;
- 3 réactions générales légères ;
- 13 réactions légères, très légères même ;

ce qui laisse inférieure à 10 pour 100 la proportion des réactions observées.

Aucune n'a jamais suscité la moindre inquiétude, ni fait courir aux vaccinés le risque d'une complication quelconque. Elles ne sont en rien comparables, d'ailleurs, à celles que peut déterminer l'injection d'anatoxines fortement alunées (plus de 2 pour 100) : réactions locales vives pouvant aboutir à un abcès ou à un nodule persistant ou enkysté.

Si l'on ne peut nier qu'il existe des réactions, du moins ne dépassent-elles pas en nombre et en intensité celles que détermine l'injection d'anatoxine brute. SORDELLI explique facilement la bénignité des réactions que provoque son vaccin par deux raisons :

1° Il est purifié, c'est-à-dire en grande partie libéré de ses éléments protéiniques, donc mieux toléré qu'une anatoxine ordinaire.

2° La quantité très minime de $Al(OH)_3$ qui le réactive est suffisante pour créer « le réservoir d'antigène », mais bien trop faible pour engendrer des troubles locaux sérieux.

Réaction de Schick de contrôle.

Pour compléter notre expérience, nous avons fait le contrôle de nos vaccinations par la réaction de SCHICK.

Il n'était pas question pour nous de doser l'antitoxine du sérum — opération délicate et qui nécessite le concours de laboratoires spécialisés. Aussi bien, la réaction de Schick préalable à l'immunisation appelait-elle, pour le contrôle, une épreuve identique.

C'est avec la même toxine de l'Institut Pasteur qui nous avait permis de sélectionner nos sujets, que nous avons fait nos contrôles. Nous nous sommes néanmoins abstenue d'injecter de la toxine chauffée à ceux de nos vaccinés qui, à la première épreuve, étaient restés insensibles aux protéines.

La plupart des vérifications ont été faites *six semaines* après l'injection de la dose unique de vaccin. Pour des raisons qui ne dépendaient pas de nous, quelques-unes ont été retardées et n'ont pu avoir lieu qu'après huit ou neuf semaines. D'autres, par contre, ont été pratiquées précocement, entre 15 jours et un mois : nous voulions savoir dans quelle proportion l'immunité avait déjà pu s'établir dans ce bref délai. Mais sur ce point particulier, l'expérience devra être amplifiée et précisée : elle porte actuellement sur un nombre de cas trop restreint pour qu'une conclusion sérieuse puisse en être tirée.

Enfin, il est des vaccinations qui n'ont pu être contrôlées. Vingt-cinq, au total, ont échappé à la dernière réaction de SCHICK pour des raisons diverses : départ, maladie, opposition des parents, indifférence.

Le contrôle a porté en définitive sur 207 vaccinations, c'est-à-dire un nombre suffisant pour que nous puissions

en déduire des arguments qui fixeront nos impressions quant à l'intérêt de la méthode.

Tel est, encadré de ses garanties biologiques, l'essai de vaccination en un temps que nous avons tenté, en dehors de toute idée préconçue, avec le seul souci d'en observer tous les détails et d'en rapporter les résultats.

CHAPITRE III

RÉSULTATS. DISCUSSION

I. — RÉSULTATS DES RÉACTIONS DE SCHICK A MONTPELLIER

Qui dit réaction de Schick positive dit sujet réceptif à la diphtérie : c'est pourquoi cette épreuve s'imposait, nous le rappelons, en vue de la sélection de nos sujets.

Mais, en dehors de son intérêt pratique immédiat, elle nous offrait l'occasion — chemin faisant — de noter, pour la première fois à Montpellier, des résultats d'ensemble.

Les 423 sujets éprouvés se distribuaient ainsi :

Adultes	218
Enfants de 7 à 15 ans. . .	99
Enfants de 1 à 7 ans. . .	106

Il nous a semblé opportun de considérer les résultats suivant l'âge. Nous le rapportons dans le tableau VIII, p. 72.

Adultes. — De ces chiffres, il résulte que la fréquence des réactions de Schick négatives croît avec l'âge des sujets : notion généralement admise. Des raisons, multiples en apparence, expliquent ce pourcentage croissant, qui, en fait, reviennent à une cause unique : l'immunité

TABLEAU VIII. — Réactions de Schick (suivant l'âge).

CATÉGORIES	NOMBRE TOTAL DE RÉACTIONS : 422				
	RÉACTIONS POSITIVES	RÉACTIONS NÉGATIVES	RÉACTIONS DOUTEUSES	TOTAL	RÉACTIONS POSITIVES EN o/o
Adultes.....	115	98	5	218	52, 7
7 à 15 ans.....	59	38	2	99	59, 5
1 à 7 ans.....	89	16	1	106	83, 8

TABLEAU IX. — Réaction de Schick dans les milieux médicaux et hospitaliers.

RÉACTION DE SCHICK CHEZ LES ADULTES (18 A 49 ANS)	NOMBRE TOTAL DE RÉACTIONS	RÉACTIONS POSITIVES	RÉACTIONS POSITIVES EN 0/0
Etudiants en médecine (Hôpital des Enfants malades, Paris) (1).....	157	114	71,33
Etudiants en médecine (Hôpitaux de Montpellier. Services divers) (2).....	97	58	59,79
Elèves sages-femmes (Paris).....	120	74	61,66
Elèves sages-femmes (Montpellier).....	30	23	76,6

(1) D'après LAFAILLE et LOISEAU.

(2) Nous avons compris dans cette série : 8 infirmières de la Croix Rouge en service hospitalier et 7 personnes appartenant au laboratoire d'Hygiène et de Bactériologie.

acquise de façon occulte. Les « vaccinations d'hôpital » ne sont rien d'autre qu'une immunité insensiblement acquise par des contacts fréquents avec des malades ; stimulant répété qui favorise la formation d'anticorps spécifiques. Nous avons voulu savoir à quel point cette « vaccination d'hôpital » est une réalité à Montpellier, et si vraiment la qualité d'infirmière ou de médecin favorise l'acquisition de l'immunité. Les résultats du tableau IX, p. 73, répondent à cette question avec une précision suffisante.

Nous voyons donc ici que le pourcentage de Schick positifs à Montpellier est un peu inférieur à celui qu'ont obtenu MM. LOISEAU et LAFAILLE dans les mêmes milieux à Paris. Il n'en reste pas moins qu'étudiants ou infirmières sont réceptifs à la diphtérie dans 59 pour 100 des cas et que la vaccination s'impose pour eux.

Notons en passant que 7 sujets déjà vaccinés autrefois ont présenté une réaction positive et que parmi nos Schick fortement positifs nous avons 5 sujets ayant contracté antérieurement une diphtérie.

Enfants. — Chez les enfants, nous avons eu un pourcentage important de réactions positives ; peut-être l'eût-il été plus encore si tous les enfants de sept à quinze ans avaient été « neufs », mais un petit nombre d'entre eux n'affirmaient pas n'avoir pas déjà été « piqués ». Quoi qu'il en soit, notre proportion de 83,8 pour 100 chez les plus petits est proche du pourcentage classique et indique nettement la nécessité de la vaccination chez tous les enfants.

Nous avons éprouvé, enfin, quelques nourrissons de quatre mois à un an, et obtenu un pourcentage de 58 pour 100. Mais il porte sur un nombre de cas trop limité (12) pour avoir une valeur réelle.

En somme, cette modeste observation faite à la faveur de notre essai de vaccination en un temps nous a prouvé :

- que les adultes sont dans une forte proportion réceptifs à la diphtérie (au contraire de l'opinion admise autrefois).
- que l'immunité occulte acquise en milieu hospitalier est une garantie illusoire et peu fréquente.
- qu'une diphtérie antérieure est loin de conférer une immunité certaine.

II. — RÉSULTATS DES VACCINATIONS CONTRÔLÉES PAR LA RÉACTION DE SCHICK

Nous avons déjà exposé ce qu'avaient été nos contrôles de vaccination par ce critère facile et suffisamment précis : la réaction de Schick.

Rappelons rapidement que tout « virage » d'une réaction positive devenant négative suppose chez le sujet au moins 1/30^{me} d'unité antitoxique par cm³ dans son sérum.

En règle générale, nos contrôles ont été faits *six semaines après la vaccination* : douze seulement ont été précoces, entre 15 jours et un mois.

Bien que nous ayons pratiqué 241 vaccinations, nos résultats ne portent que sur 207 épreuves. Neuf de nos vaccinés n'avaient pas subi, pour des raisons diverses, la réaction de Schick préalable, 25 ont échappé au contrôle définitif.

Nous avons obtenu, au total, *190 réactions négatives sur 207, soit 91,7 pour 100*. Ces résultats doivent pourtant être analysés et considérés d'après l'âge des sujets.

Nous les résumons dans le tableau X, p. 77.

C'est, chez les adultes, que nous notons la proportion la moins élevée de vaccinés négatifs : (82,06 pour 100). Tandis que chez les enfants nous avons une seule réaction restée positive sur 133 vaccinés, chez les adultes nous trouvons 11 réactions positives sur 69. Le pourcentage total est donc fortement influencé par le moindre pourcentage de succès chez les adultes. Si l'on recherche la cause de cette différence, on peut penser que l'orga-

TABLEAU X. - Contrôle des vaccinations par la réaction de Schick. - (Résultats suivant l'âge)

CATÉGORIES	NOMBRE DE VACCINÉS	RÉACTIONS NÉGATIVES	RÉACTIONS POSITIVES	RÉACTIONS DOUTEUSES	NOMBRE D'IMMUNISÉS EN o/o
Adultes.....	69	57	11	1	82, 06
7 à 15 ans.....	51	49	1	1	96, 07
1 à 7 ans.....	87	84	0	3	96, 55
Total.....	207	190	12	5	91, 7

nisme, passée l'enfance (1), réduit sa production d'antitoxine et demande un stimulant antigénique plus puissant. On pourrait aussi penser qu'il y a simple ralentissement dans la formation d'antitoxine : des sujets au seuil de l'immunité au bout de six semaines, pourraient, lors d'un second contrôle, trois mois plus tard, s'avérer fortement immunisés.

En nous appuyant sur les résultats de nombreux auteurs (HAVENS, GRAHAM, WELLS, FARAGO) nous avons toutes raisons de penser que le nombre de nos sujets immunisés sera dans un mois plus élevé qu'il ne l'est actuellement.

Comme trois des sujets restés positifs étaient des infirmières qui devaient être immunisées sans retard, nous leur avons fait une seconde injection, qui n'a pas eu de peine à négativer une nouvelle réaction de Schick. Mais notre curiosité eût été plus satisfaite par un contrôle tardif (cinq à six mois) ; nous approcherions, sans doute du taux global de Sordelli, 93 pour 100 au lieu de 91,7 pour 100 que nous avons atteint.

Aussi bien, parmi les enfants de sept à quinze ans, un seul est resté positif : un petit garçon de huit ans. Mais, tandis que sa réaction préalable était fortement positive, elle se trouvait très atténuée au contrôle : il y avait donc un acheminement vers l'immunité. Encore devons-nous ajouter que cet enfant fait partie d'un groupe sur lequel nous avons recherché la rapidité d'immunisation : la vaccination faite le 24 mai a été précocement contrôlée le 14 juin. Il n'est pas sûr qu'à un nouveau contrôle cet enfant ne soit pas devenu négatif.

Au total, les vaccinés vrais de cette catégorie sont très nombreux (96,07 pour 100). Nous nous demandons si

(1) Signalons le cas particulier du nourrisson qui, comme l'ont montré plusieurs auteurs et plus récemment Mme Jakobkiewicz ne produit que difficilement des antitoxines.

quelques-uns de ces enfants (7-15 ans), bien que n'ayant ni souvenir précis, ni certificat de vaccination, bien que présentant une réaction prévacinale positive, n'avaient pas reçu déjà au moins une injection d'anatoxine de Ramon — qui leur eût conféré déjà un début d'immunité. Simple hypothèse, d'ailleurs, uniquement suscitée par le pourcentage élevé des vaccinés et par leur âge.

Nos tout jeunes vaccinés (de 1 à 8 ans), apportent un argument plus démonstratif en faveur de l'immunisation en un temps. Si, en effet, dans ce groupe (tableau XI, p. 80) nous avons établi le pourcentage en fonction des réactions restées positives (0), nous aurions atteint 100 pour 100 d'immunisés. Mais, il faut tenir compte de 3 réactions douteuses que, par scrupule, nous classons comme positives : de ce fait, le taux d'immunité est ramené à 96 pour 100.

A côté du nombre des immunisés (96,55 pour 100), il est légitime de prendre en considération celui des non immunisés (0). De ce nouveau point de vue, le résultat de la vaccination s'exprimerait par 100 pour 100 de succès. Pour obtenir la valeur exacte de la méthode, c'est le moyen terme qu'il faut adopter : $\frac{96,55 + 100}{2}$ soit 98,2 pour 100 de succès.

On est donc conduit à affirmer que, chez l'enfant, la vaccination en un temps par l'anatoxine activée de SORDELLI détermine l'apparition de l'immunité dans une proportion d'au moins 96 pour 100 — surtout si l'on admet, non sans invraisemblance, que les enfants à la limite de la négativité auraient, avec le temps, parfait leur immunité. Immunité précaire, peut-être, dont la solidité et la durée peuvent être mises en doute, immunité pourtant.

TABLEAU XI. — Contrôles de la vaccination par la réaction de Schick

Réactions positives

CATÉGORIES	NOMBRE DE VACCINÉS	NOMBRE DE RÉACTIONS POSITIVES	NOMBRE DE RÉACTIONS POSITIVES EN 0/0
Adultes.....	69	11	19,9
7 à 15 ans.....	51	1	1,96
1 à 7 ans.....	87	0	0

Si nous bloquons, enfin, les enfants de 1 à 7 ans et ceux de 7 à 15 ans, nous constatons que le taux de leur immunité globale est de 96,3 pour 100, taux qui dépasse largement celui des adultes (82,06 pour 100).

Nous pourrions donc conclure, chez les enfants de tous âges, au succès complet de la vaccination antidiphthérique en un temps, par le vaccin de SORDELLI, tandis que nous resterons plus réservés en ce qui concerne les adultes.

Ces résultats, que nous n'attendions pas sans une vive curiosité, ne marquent, d'ailleurs, pas le terme de notre essai. Nous nous proposons de l'élargir, de le prolonger, de le compléter, car nous ne voulons pas laisser à d'autres le soin de nous indiquer les lacunes qu'il présente, en particulier en ce qui concerne la durée de l'immunité. Nos résultats ne sont, en effet, valables que pour les quelques semaines qui ont suivi la vaccination. Qu'advient-il de cette immunité après plusieurs mois ? Sera-t-elle aussi tenace que celle qu'engendre la vaccination classique en deux injections ou, au contraire, justifiant une fois de plus l'adage « le temps ne respecte rien de ce que l'on fait sans lui », ne s'évanouira-t-elle pas aussi rapidement et aussi facilement qu'elle est apparue, dans les humeurs des vaccinés ?

C'est pourquoi, avant d'adopter une opinion autorisée sur ce problème, nous nous réservons de multiplier ultérieurement nos essais de vaccination et surtout d'en apprécier les effets et la durée pendant au moins une année.

En nous appuyant sur les nombreux travaux que nous avons résumés, et sur notre expérience personnelle — pour si restreinte qu'elle soit —, nous pouvons essayer maintenant de nous faire une opinion sur l'intérêt théorique et la valeur pratique de l'immunisation en un temps par un vaccin activé.

Depuis que GLENNY a démontré cette action lente et

durable de l'antigène sur l'organisme, le principe de la vaccination en un temps apparaît logique et séduisant. Il ne semble pas aussi opposé qu'on pourrait le croire d'abord à la méthode des apports répétés d'antigène.

Ce qui conditionne, en effet, une vaccination correcte, c'est, outre la valeur immunisante de la préparation, la durée de stimulation de l'organisme par l'antigène. Or, à peu de chose près, cette durée est égale, que la sollicitation soit *double et intermittente* (injections répétées) ou *unique et prolongée* (réservoir d'antigène).

Tout revient à se demander si, pour chauffer une pièce, on doit alimenter un foyer de deux bûches flambant clair et vif, mais tôt brûlées, ou l'entretenir par une branche de chêne massive qui se consume lentement : comparaison un peu simpliste, mais qui caractérise deux attitudes en face du problème de la vaccination.

Du point de vue doctrinal et expérimental, on ne peut qu'être satisfait par l'artifice habile du *précipité peu soluble faisant réservoir d'antigène*. Néanmoins, c'est le résultat pratique de cette vaccination qui, seul, pourra légitimer notre jugement sur sa valeur.

Il importe donc d'examiner si l'immunisation en un temps répond à un progrès réel dans le domaine de la prophylaxie ou si, au contraire, elle mérite les critiques qu'on lui a opposées.

Pour nous faire, sur la méthode, une opinion impartiale, il est nécessaire de considérer :

- le nombre des sujets qu'elle atteint ;
- les réactions qu'elle provoque ;
- son efficacité qualitative et quantitative ;
- la durée de l'immunité qu'elle confère.

Il est hors de doute qu'une technique simplifiée, réduite à l'injection unique, soumet à une opération correcte un plus grand nombre d'individus.

Non seulement elle encourage les volontés hésitantes, mais encore elle fait abstraction des circonstances fortuites, des facteurs psychologiques qui contrarient l'achèvement d'une vaccination en deux temps.

Elle gagne, en ne les perdant pas, les 10 à 15 pour 100 de sujets qui, d'après SORDELLI, RAMON, échappent à la seconde « piqûre ». Ces vaccinations incorrectes, ces pseudo-vaccinés, imputables à la seule répétition des injections, ne peuvent être négligés lorsqu'on met en balance l'étendue numérique des deux méthodes d'immunisation. Un calcul très simple est, à cet égard, démonstratif :

Après la vaccination en deux temps, on admet que sur 100 sujets, 10 (au minimum) ne sont pas correctement vaccinés. Dès lors, la prophylaxie ne compte à son actif que 90 pour 100. Et comme sur les vaccinés corrects, le pourcentage d'immunisés n'atteint pas 100 pour 100, le moins qu'on puisse dire est que la vaccination en deux temps — du fait surtout du deuxième temps — aura *moins* de 90 pour 100 d'immunisés. (Pour cette démonstration, nous avons pris les chiffres les plus faibles ; notre raisonnement aurait plus de force encore avec les chiffres plus élevés de pseudo-vaccinés qu'admettent certains auteurs — SCHMIDT, JENSEN, FARAGO, par exemple).

La vaccination par dose unique atteint d'emblée tous les sujets qui se présentent, si bien qu'on n'a pas à se préoccuper de les réunir à nouveau. Qu'il nous soit permis d'insister sur cet avantage : il n'est pas à dédaigner dans les conditions où ont lieu, d'ordinaire, les séances de vaccination collective (dispensaires, écoles, etc...). Il faut réunir le même jour, à la même heure, les sujets à vacciner, les infirmières, les médecins. Ce n'est rien, en apparence : en réalité, ceux à qui incombe cette organisation matérielle savent à quelles difficultés se heurtent leurs efforts. C'est dans ces difficultés, souvent insurmontables, que

réside la cause la plus fréquente des vaccinations incomplètes, dont nous avons parlé.

En réduisant de moitié ces raisons d'insuccès et en atteignant ainsi un plus grand nombre de sujets, la vaccination en un temps, même si elle donne un pourcentage moindre d'immunisés, nous semble avoir une portée prophylactique égale à celle de la méthode en deux temps.

C'est sur le chapitre des réactions, fréquentes et intenses, a-t-on dit, qu'on a été le plus sévère pour la méthode. RAMON pense qu'on ne peut guère échapper à ce dilemme : « Ou la proportion d'alun est assez forte pour augmenter l'activité immunisante de l'anatoxine, mais entraîne des réactions trop vives rendant le produit inutilisable, ou la proportion d'alun est faible et l'accroissement de l'immunité est nulle ou minime ».

On ne peut nier que les anatoxines précipitées engendrent des réactions allergiques locales. Quelques-unes ont été assez vives, des abcès se sont produits. Dans quelques cas, l'organisme tout entier a réagi. Mais il convient de préciser les conditions dans lesquelles ces réactions ont été nombreuses ou intenses et de les envisager par comparaison avec celles que détermine la vaccination classique.

Ce sont les abcès qui constituent le grief principal contre les anatoxines précipitées. On ne peut nier leur réalité (LILLIAN ROSITZA) ; ils sont, heureusement assez rares (PARAGO, 0,01 pour 100) et à mesure que se perfectionnent les antigènes, on en observe de moins en moins.

SAUNDERS fait, en effet, remarquer qu'ils ne se produisent qu'avec de fortes doses d'activant (3-5-7 pour 100) sans intérêt pratique. Sur la dose optima d'alun à ajouter à la préparation, nous avons donné assez de précisions pour n'être pas obligée d'y revenir :

Il faut nettement distinguer, en outre, l'alun et l'hydrate d'alumine. C'est au premier, en effet, qu'on peut attribuer,

pour une grande part, les abcès signalés et les réactions locales intenses. Le mérite de SCHMIDT a été de constater que, à pouvoir activant égal, l'alumine est moins irritante que l'alun. A SORDELLI revient celui d'avoir confirmé cette donnée et fixé expérimentalement la dose minima d'Al (OH)³ qui active au maximum la préparation.

D'autre part, si l'anatoxine de RAMON, après des millions de vaccinations, a prouvé son innocuité et si l'on ne peut lui imputer que de rares réactions, il faut admettre pourtant que l'immunisation par cet antigène ne va pas toujours sans élévation thermique, sans troubles précis, encore que passagers et peu inquiétants (purpuras, hématuries, parésies transitoires par exemple). On ne saurait repocher davantage à l'anatoxine activée. Pour la plupart des auteurs, il y a — nous l'avons vu — équivalence et similitude des réactions générales entre les deux méthodes.

Localement, on a signalé, avec la vaccination classique, une gêne de courte durée, un peu d'érythème ; la vaccination en un temps peut être responsable d'irritations et de phénomènes inflammatoires indéniables. Ils sont beaucoup plus le fait de l'alun que de l'hydrate d'alumine — et ce sont les auteurs qui ont employé l'anatoxine-alun qui les ont surtout observés.

Pour notre part, nous le répétons, nous n'avons pas constaté chez nos vaccinés plus de réactions qu'après la vaccination classique ; en aucun cas nous n'en avons été inquiétée.

En somme, nous pensons que, s'il est des réactions avec la vaccination en un temps, il ne faut pas les exagérer, et que, bien souvent, elles sont imputables à la méconnaissance des contre-indications, à un examen médical préalable trop rapide, à une faute de technique (une injection trop superficielle peut entraîner un nodule

enkysté), ou, surtout, à une proportion excessive d'activant dans les préparations.

Notre essai nous a convaincue que les réactions liées à la vaccination par l'anatoxine à l'hydrate d'alumine (0,0005 par 25 Lf), ne sont pas du tout de nature à entraver la large diffusion de cette méthode et moins encore à la faire rejeter.

Mais la qualité primordiale d'une vaccination est son efficacité : c'est à ce titre que nous allons, maintenant, juger le procédé d'immunisation que nous avons expérimenté.

Si l'on ne doit pas retenir uniquement le pourcentage des succès obtenus par la majorité des auteurs (BAKER et GILL, 99,01 pour 100 ; WALKER, 100 pour 100 ; PALANT et GORDINA, 97-99 pour 100), on ne doit pas davantage se baser exclusivement sur les résultats de FRASER et HALPERN (62 pour 100), de POWELL (82 pour 100) ou de FITZ GÉRALD.

On peut simplement penser que, dans des conditions différentes, la même méthode donne des résultats variables. Il conviendrait de préciser ces conditions : elles peuvent tenir à l'antigène lui-même.

Ici, comme en ce qui touche les réactions, nous pensons que le taux et la qualité de l'activant ont une importance capitale. C'est ainsi que NEMSHILOVA et SHAROSKAYA n'obtiennent que 65,8 à 75,5 pour 100 de succès avec un vaccin précipité seulement par 0,6 pour 100 d'alun. Si la dose réactogène ajoutée à la préparation est par trop insuffisante, on en revient à injecter de l'anatoxine presque brute, et l'on ne doit pas s'étonner de n'obtenir que les résultats acquis par la première injection d'une vaccination double.

MELNIK et PALANT, en usant d'anatoxine alun à 0,5-0,75 pour 100 n'obtiennent que 84,9 pour 100 d'immunisés

tandis que le pourcentage s'élève dès qu'augmente le taux de l'alun.

De même que pour éviter les réactions il fallait fixer le point exact à ne pas dépasser, il convient ici de préciser le point à atteindre.

Une autre condition de la vaccination est inhérente aux sujets eux-mêmes. On sait, depuis longtemps que, non seulement les individus mais les groupes sont inégalement immunisables. Quelques-uns restent inertes : dans notre expérience, ce sont les adultes qui ont montré une « inertie », et conservé, au contrôle, une réaction de Schick positive dans 17 pour 100 des cas. Par contre, l'efficacité du vaccin activé chez les enfants ne saurait faire de doute. L'immunité s'est établie facile, rapide dans une proportion importante. Cette constatation nous conduit à une conclusion pratique : c'est pour les enfants que la vaccination en un temps nous semble le plus indiquée puisque c'est chez eux qu'elle affirme le mieux son efficacité immédiate, tout en restant parfaitement inoffensive. N'est-elle pas, aussi, par la rapidité d'immunisation (deux de nos Schick ont été négativés en quinze jours), une heureuse formule quand menace une épidémie ou survient un simple risque de contagion ?

On sera d'autant plus tenté d'y recourir que les « vaccins associés » dont peuvent bénéficier grandement les adultes nous paraissent, pour les petits, d'une indication moins urgente que la seule vaccination antidiphtérique. Un enfant, étant donné son régime et les progrès réalisés dans l'éducation des mères et des nourrices, peut et doit échapper à toute contamination alimentaire, donc à l'infection typhoïdique ; en revanche, il court toujours le risque d'une diphtérie.

Faut-il déduire de l'efficacité de cette méthode sur les moins de quinze ans, qu'il est bon de la leur appliquer dans tous les cas ? Il faudrait être sûr qu'elle les immu-

nise aussi longtemps que la vaccination classique. Sur ce point, la preuve n'est pas absolument faite, puisque les expériences, favorables d'ailleurs (90 pour 100) de MELNIK et PALANT n'ont pas plus de 2 ans ; au contraire les preuves de RAMON, NELIS, LOISEAU s'étendent sur sept années.

A notre tour, en prolongeant nos observations et en renouvelant nos contrôles, nous essaierons de fixer nos idées à ce sujet.

Mais nous pensons, qu'en des circonstances données, la méthode est recommandable et utile. Lorsque ne pourra pas jouer normalement la vaccination en deux temps ou que des difficultés contrarieront son application, quand il s'agira, par exemple, d'immuniser dans un court délai des individus nombreux, mais non soumis à une discipline collective, une anatoxine activée (du type Sordelli) rendra de précieux services.

Nous sommes persuadés, d'ailleurs, de l'opportunité d'une injection de rappel, aussi bien avec la méthode par dose unique qu'avec la vaccination double : elle est toujours nécessaire pour « renforcer l'immunité de quelques individus chez qui le taux d'antitoxine est à la limite de la vaccination » ou provoquer ce « rebondissement antitoxique » que déclanche l'introduction tardive d'antigène dans un organisme déjà immunisé.

Nous croyons donc avoir montré que la vaccination effectuée au moyen d'une anatoxine activée par l'hydrate d'alumine n'est pas une « illusion » mais une réalité — chez les enfants tout au moins —. Le pourcentage d'immunisés qu'elle obtient dans cette catégorie (plus de 96 pour 100), sa mise en œuvre facile, l'absence ou la bénignité des réactions, témoignent de son efficacité et de son intérêt pratique.

En définitive, les deux méthodes de vaccination ne nous semblent pas s'opposer l'une à l'autre, mais avoir chacune

sa raison d'être et son champ d'application. Il est souhaitable que, dans l'avenir, elles coordonnent leur action pour une lutte plus énergique contre l'infection qu'elles combattent.

Nous voyons, dans cette coordination possible, un moyen de réaliser intégralement la formule de vaccination idéale de RAMON : « Conférer le maximum d'immunité au maximum d'individus », et d'apporter, à la prophylaxie antidiphthérique, un élément nouveau d'efficacité et de progrès.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons vacciné en un temps, 241 sujets (adultes et enfants) à l'aide d'un cm^3 d'anatoxine diphtérique purifiée et activée par l'hydrate d'alumine (vaccin préparé par professeur SORDELLI, de Buenos-Ayres). 207 de ces vaccinations ont été contrôlées par la réaction de Schick, six semaines, en moyenne, après l'injection.

II. — Chez les adultes, nous avons obtenu 82 pour 100 de succès seulement, tandis que chez les enfants, le nombre d'immunisés s'élève à plus de 96 pour 100.

III. — La durée de l'immunité devra être précisée par un contrôle lointain, puisque seule l'efficacité immédiate peut être maintenant connue.

IV. — Les réactions vaccinales ont été rares — moins de 10 pour 100 ; elles sont du même ordre que celles que peut déterminer la vaccination en deux temps — ni plus fréquentes, ni plus intenses. Chez les enfants au-dessous de sept ans, l'immunisation par dose unique est particulièrement bien tolérée : nous n'avons observé dans ce groupe aucun accident, aucune élévation thermique, aucune altération de l'état général.

V. — Bien que réduite, cette expérience montre que rien ne s'oppose à la vaccination antidiphtérique en un temps. Sa grande efficacité chez les enfants en rend pour eux l'emploi souhaitable chaque fois que l'application de la vaccination classique sera contrariée par une difficulté — ou qu'une immunisation rapide sera recherchée.

VI. — En attendant que devienne obligatoire, en France, pour tous, la prémunition contre la diphtérie, on peut espérer que la coordination des deux modes de vaccination réalisera une prophylaxie plus précise, plus rapide, plus étendue.

BIBLIOGRAPHIE

- BAKER and GILL. — *Am. J. Pub. Health*, 1934, t. 24, p. 22.
- COURMONT (P.) et SÉDALLIAN. — La diphtérie. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. 1935.
- DEBRÉ (R.). — La vaccination contre la diphtérie. Masson, 1932.
- DEBRÉ, RAMON et THIROLOIX. — Etude biologique et immunolog. de la diphtérie. *Ann. de médecine*, 1931, t. 29, p. 460.
- DUFOURT (A.). — Accidents rénaux consécutifs à la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Lyon médical*, 1929, t. 144, p. 131.
- FARAGO (F.). — *Americ. J. Hyg.* 1935, t. 22, p. 495.
— *Ztschr. f. Immunol.*, 1935, t. 86, p. 192.
— *Mediz. Welt.*, 1935, t. 10, p. 13.
- FAYOT (Marg.). — La diphtérie des vaccinés. *Th. Paris*, 1933,
- FITZ GERALD (J. C.). *Canad. Publ. Health. Journ.*, 1936, t. XXVII, p. 23.
- FRASER et HALPERN. — *Canad. Publ. Health. Journ.*, 1935, t. XXVI, p. 469.
- Mc GINNES, STEBBINS and HART. — *Am. J. Publ. Health.*, 1934, t. 24, p. 1141.
- GLENNY (A. T.). — *Brit. M. Jour.*, 1930, 16, p. 244.
— *J. Hyg.*, 1925, t. 14, p. 301.
- GLENNY (A. T.), BUTTLE and STEVENS. — *J. Path. a. Bact.*, 1931, t. 34, p. 267.
- GLENNY (A. T.) et BARR. — Alum. Toxoid. precipitates as antigens. *J. Patholog. Bacteriol.*, 1931, t. 34, p. 118.
- GLENNY and HOPKINS-BARBARA. — Duration of passive immunity. *J. Hyg.*, 1932, t. 21, p. 142.

- GLENNY, POPE, WADDINGTON and WALLACE. — *J. Path. et Bact.*, 1925, t. 29, p. 31.
- GLENNY and WADDINGTON. — *J. Path. and Bact.*, 1928, t. 31, p. 403.
- GLENNY and WALPOLE. — *Bioch. Journ.*, 1915, t. X, p. 298.
- GRAHAM (A.-H.), MURPHREE and R. GILL. — *J. Americ. med. Ass.*, 1933, t. 100, p. 1096.
- HARISSON (W. F.) — *Am. J., Publ. Health.*, 1935, t. 25, p. 298.
- HAVENS and WELLS. — *J. infects. Disease*, 1933, t. 53, p. 137.
- ISABOLINSKI (M.) ... — *Ztschr. Immun.*, 1935, 3-4, p. 218.
- JENSEN (CLAUS). — Immunisation antidiphtérique des enfants par une injection unique d'anatoxine diphtérique purifiée et concentrée. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVIII, p. 528
— *C. R. Soc. Biol.* 1932, t. CX, p. 1125-1126.
- KELLER and LEATHERS. — *J. Americ. med. Assoc.*, 1934, t. 103, p. 418.
- LEACH, JENSEN and PÖCH. — *D. med. W.*, 1935, p. 793.
- LEONARD (G. F.) and HOLM (A.). — *J. Infect. Disease*, 1933, t. 53, p. 376.
- LEREBOULLET et GOURNAY. — *Ann. de l'Inst. Past.*, 1929, t. 43, p. 181.
- LILLIAN ROSITA. — *Journ. Pediatr.*, 1935, t. VII, p. 662.
- LOISEAU, LAFAILLE. — Rapport au 23^e Congrès d'Hygiène, 5 octobre 1936. Vaccinations associées antidiphtériques antityphoïques. *Le mouvement sanitaire*, 1937, t. 14, p. 228.
- MOINE (Marcel). — La mortalité par diphtérie. *Presse médicale*, 1936.
- MARTIN. — Quelques remarques sur la production de l'antitox. dipht. *C. R. Soc. de Biol.*, 1910, t. 68, p. 1004.
- MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE. — La vaccination antidiphtérique. *Annal. Int. Pasteur*, 1928, t. 42, p. 1010.
— Contrôle de l'immunisation antidiphtérique. *Séance de l'Ac. de méd.* du 18 mars 1930.
- MAYER. — *Presse médicale*, 1923, p. 1543.
- MELNIK, KRASNOFF, PALANT et KHOROUNJENKO. — *Ann. Inst. Metchnikoff*, 1936, t. IV, p. 1.
- MELNIK, PALANT et MITTELMANN. — *Tratch. Delo.*, 1934, n° 1, p. 39.
- MELNIK, PALANT, BRONISLAVA (D^r) et KRASNOFF (D^r V.). — *Ed. of the Metchnikoff Institute*, 1934, p. 233.
- NATHAN. — L'immunité et la vaccination antidiphtérique d'après les travaux récents. *Presse médic.*, 1920, t. 28, p. 86.

- NÉLIS. — *Annal. Inst. Pasteur*, 1933, t. 50, p. 77.
— *Revue d'hygiène*, 1934, t. LVI, p. 206.
— Contribution à l'examen de la durée de l'immunité antidiphtérique par l'anatoxine. *Revue belge des Sc. méd.*, 1934, t. 6, p. 267.
- NEMSHILOVA et SHAROVSKAYA. — *J. micro. épid., immun.*, 1935, t. XV, p. 488.
- PARK (W.). — *Amer. J. Publ. Health*, 1933, t. 23, p. 600.
PARK (W.). — *Am. J. Publ. Health.*, 1935, t. 52, p. 620.
- PARISH. — *Brit. medic. Journ.*, 1936, I, p. 209.
- POWELL. — *Brit. medic. Journ.*, 1933, II, p. 738.
- PLAQUET. — Quelques contre-indications à la vaccination par l'anatoxine de Ramon. *Th. Lille*, 1931.
- POPE and SMITH. — *J. Path. Bact.*, 1932, t. 35, p. 573.
- RAMON (G.). — *C. R. Acad. des Sciences*, 1934, t. 178, p. 1436.
— *Annal. Institut Pasteur*, 1926, t. 35, p. 1.
— — 1931, t. 47, p. 339.
— L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés. Ses applications. *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1928, XLII, p. 959.
— Procédés pour accroître la production des anatoxines. *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1926, LX, p. 1.
— Sur la production de la toxine diphtérique de valeur antigène intrinsèque élevée. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, p. 8.
— Les progrès récents de la vaccination par l'anatoxine diphtérique. *Presse médicale*, 1934, p. 513.
— *Revue d'Immunol.*, 1937, t. 3, p. 193
— Dix années d'application de l'anatoxine diphtérique à la vaccination antidiphtérique. *Séance de l'Académie de méd.* 27 février 1934.
Revue d'Immunol., 1935, t. I, p. 37.
- RAMON (G.), TRINTAD (G.) et NÉLIS (P.). — *Bull. Off. Inter. d'hyg. publ.*, 1933, t. 25, p. 1405.
- RAMON (G.) et BERTHELOT. — Nouveaux essais sur la production de toxine et d'anatoxine diphtérique de valeur antigène intrinsèque élevée. *Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 530.

- RAMON (G.) et DEBRÉ. — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Presse médicale*, 1932, p. 601.
- RAMON (G.), TIMBAL et NÉLIS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, p. 543.
- RAMON (G.), METG, MOZER et M^{lle} PICHOT. — Valeur et durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique. *Acad. de méd.*, 25 février 1930.
- RAMON (G.) et SÉE. — Mode d'action de l'immunité créée par l'anatoxine diphtérique Etude expérimentale. *Revue d'Immunol.*, 1935, I, p. 85.
- RAMON (G.), LEMETAYER (E.) et RICHOU (R.). — *Revue d'Immunol.* 1935, t. 1, p. 199.
- RAMON (G.) et NÉLIS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 310.
- RAMON (G.) et NÉLIS, — De l'importance de la valeur antigène de la vaccination antidiphtérique. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1933, t. 50, p. 65.
- ROUX et YERSIN. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1889, t. 3, p. 273.
— — — — — 1890, t. 4, p. 385.
- SAUNDERS. — *The Lancet*, 1932, p. 1047.
— — — — — 1933, p. 91.
- SCHMIDT. — Purification et concentration de la toxine et anatoxine. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1931, t. 46, p. 259.
- SCHMIDT. — Sur la toxicité des toxines additionnées d'hydrate d'alumine. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 330.
- SCHMIDT, HANSEN (A.) et KJER (K.-A.). — Purification et concentration de la toxine et de l'anatoxine diphtérique. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1931, t. 46, p. 202.
- SCHMIDT. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1931, t. 46, p. 202.
— Ueber die Reinigung und Konzentrierung von Diphterietoxin und Diphteriananatoxin, mit besonder Hinblick auf die aktive Immunisierung von Menschen. *Biochem. Zeit.*, 1930, CCXXVIII, p. 263.
— The precipitation of diphteria Toxoid by metallic Salts and the antigenic value and the precipitates so formed. *Path. and Bact.*, 1930, p. 663.
- SCHMIDT und JENSEN. — *Zbl. f. Bakt.*, 1935, 134, p. 402.
- SCHMIDT, JENSEN, FJORD, und NIELSEN. — *Ztschr. f. Immun.*, 1935, p. 276.

- SÉE (G.). — Simplification et amélioration des résultats de la vaccination antidiphtérique. *Monde médical*, 1935, p. 772.
— *Revue d'Hyg*, 1934, t. 56, p. 645.
- SMIRNOFF et BROWN. — *J. microb. epid. immun.*, 1935, t. XV, p. 736.
- SORDELLI. — *Revista del Instituto Bacteriol.*, 1935, t. VII, p. 157.
- SORDELLI, SAVINO, FERRARI. — *Revista del Instituto Bacteriol.*, 1935, t. VI, p. 687.
- SORDELLI A. et ENF. SAVINO. — *Revista del Instituto Bacteriol.*, 1936, t. VII, p. 432.
- SORDELLI, SAVINO et FERRARI. — *Folia Biologica*, 1936, p. 269.
- SPARROW et MAYZNER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 116, p. 1031.
- Mc SWENNEY. — *Brit. med. Journ.*, 1935, I, p. 103.
- TOMCSIK. — Les résultats de la vaccination antidiphtérique en Hongrie. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1932, t. 49, p. 574
- UNDERWOOD. — *The Lancet*, 1934, p. 678.
— *The Lancet*, 1935, p. 137.
- VALSUM et MORCH. — L'importance des sels métalliques dans l'immunisation et en particulier dans la production de l'antitoxine dipht. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1923, t. 37, p. 396.
- VOLK. — *Am. J. Pub. Health*, 1935, t. 25, p. 430.
- WALKER. — *J. Ann. méd. Assoc.*, 1934, t. 103, p. 227.
- WATSON and WALLACE. — Concentration of Diphteria toxin by acid precipitation, *Journal Path. and Bacter.*, 1924, XXXVII, p. 289.
- WELLS, GRAHAM, HAVENS. — *Am. Journ. Publ. Health*, 1932, t. 22, p. 648.
- WHITE and SCHLAGETTER. — *Am. J. med. Ass.*, 1934, t. 102, p. 915.
- WILLSTAETTER. — *Bericht. dem. chem. ges*, 1924, LVII, p. 1082.
— — — — — 1925, LVIII, p. 2456.
- ZAJDEL. — *C. R. soc. Biol.*, 1934, CXVI, p. 236.
- ZDRODOWSKI et HALAPINE. — *Revue d'Immunologie*, 1936, II, p. 241.

Vu :
Montpellier, le 28 juin 1937,
Le Doyen,
EUZIÈRE,

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 28 juin 1937,
Le Recteur,
TAILLIART.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue laira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !
